Capítulo 22

Autoinmunidad

María Eugenia Vargas Camaño • Nora Ernestina Martínez Aguilar • María Isabel Castrejón Vázquez

Introducción

Contenido del capítulo

Las enfermedades autoinmunitarias (EA) siempre han sido desconcertantes. En 1902 Paul Erlich denominó *horror autotoxicus* a la aversión del sistema inmunológico a atacar componentes propios. Sin embargo, es relevante considerar que las respuestas autoinmunitarias forman parte de la respuesta inmunológica normal, y se presentan cuando se requiere proliferación homeostática linfocitaria. El desarrollo de una enfermedad autoinmunitaria requiere, además de autoanticuerpos y/o células autorreactivas, la alteración de los circuitos reguladores.

Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por la destrucción de tejidos del huésped y la pérdida de la función de una respuesta inmunológica que está dirigida contra órganos específicos. En esta disfunción de la respuesta inmunológica participan elementos humorales y celulares del sistema inmunológico, citocinas y otros factores internos y externos.

Se estima que de 7.6 a 9.4% de la población mundial presenta alteraciones en los circuitos reguladores y pierde la capacidad de controlar un importante segmento de respuestas autoinmunitarias, lo que condiciona el desarrollo de la expresión clínica de enfermedad. La prevalencia varía de acuerdo con el tipo de enfermedad de que se trate, el grupo de población involucrada y su ubicación territorial. Por ejemplo, en Estados Unidos las tasas de prevalencia varían de menos de cinco por cada 100 000 (hepatitis crónica activa, uveítis) a más de 500 por cada 100 000 (enfermedad de Graves, artritis reumatoide, tiroiditis). Se considera que la enfermedad autoinmunitaria es la décima causa de mortalidad en los países desarrollados.

Tolerancia central, definición y mecanismos de ruptura

Las respuestas autoinmunitarias forman parte de la respuesta inmunológica normal para la depuración de antígenos propios derivados de la muerte y destrucción de células propias. Algunas de estas respuestas,

sobre todo las de autoanticuerpos (AuAb), tienen efectos reguladores. Estos procesos ocurren por lo regular en el transcurso de la vida de todos los seres vivos, lo que significa que las respuestas autoinmunitarias están diseñadas como un mecanismo de protección. La efectividad de esta protección tiene un condicionamiento genético estricto y se expresa desde las primeras etapas de la vida embrionaria.

En la etapa del desarrollo tímico se generan numerosos arreglos de receptores de linfocitos T (TCR) $\alpha\beta$, que median el reconocimiento de péptidos en el contexto molecular del MHC (del inglés *Major Histocompatibility Complex*, o complejo principal de histocompatibilidad) que les corresponda. En la activación celular, durante este reconocimiento está involucrado el gen *AIRE* y las células presentadoras de antígeno locales. El gen *AIRE* regula la transcripción de los genes neuroendocrinos en las células epiteliales tímicas; lo mismo en humanos que en ratones, las mutaciones en el gen *AIRE* inducen la aparición de EA multiorgánicas. Los individuos con deficiencia o alteraciones del gen *AIRE* reflejan una falta de inducción de la tolerancia al repertorio de antígenos de tejidos periféricos expresados en el timo en comparación con el de individuos normales. Se sabe que el gen *AIRE* tiene una función relevante sobre las células epiteliales medulares del timo, ya que promueve la expresión ectópica de los antígenos de tejido periférico.

Los genes del MHC, también conocidos como antígenos de leucocitos humanos o HLA (del inglés *Human Leukocyte Antigen*) en los seres humanos, son los principales contribuyentes de la susceptibilidad genética a EA que se observa en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide, entre otros padecimientos.

Los timocitos maduran en la médula tímica a través de interacciones TCR-MHC-péptidos propios (que son los antígenos tisulares). Las células epiteliales tímicas medulares (mTEC, por sus siglas en inglés) tienen una función esencial en el establecimiento de la tolerancia central, por la expresión de los antígenos que presentan a las células dendríticas. Por ello se considera que las mTEC, además de ser reservorios antigénicos, pueden ser células presentadoras de antígenos. En el modelo murino transgénico, caracterizado por presentar una disminución de expresión de MHC II, las mTEC contribuyen en forma autónoma tanto a mecanismos dominantes como recesivos de la tolerancia central en linfocitos Th. Esta presentación de péptidos propios en el timo es responsable de la deleción clonal de los linfocitos T autorreactivas, que emergen durante la recombinación aleatoria de segmentos de genes que codifican partes variables del TCR.

Varios datos clínicos y experimentales indican que el origen de la autoinmunidad dirigida contra las glándulas neuroendocrinas es resultado, principalmente, de un defecto en la programación intratímica de la autotolerancia a las funciones neuroendocrinas; este defecto puede ser genético o adquirido. La tolerancia central tímica selecciona a los timocitos que al madurar se convertirán en linfocitos circulantes, como se explica en seguida (Figura 22-1).

a) Selección positiva: con la apoptosis de los timocitos que no interaccionaron con las moléculas del MHC.
b) Selección negativa: con la apoptosis de los timocitos que reaccionaron con alta afinidad a los péptidos propios en el contexto de las moléculas del MHC y eligiendo a los que presentaron una afinidad baja-media por los antígenos propios.

La respuesta inmunológica durante el desarrollo y la activación es dependiente de la muerte celular programada (apoptosis) en cada punto. La consecuencia de la muerte celular en el timo es la eliminación clonal.

TOLERANCIA CENTRAL Y LA GENERACIÓN DE AUTOANTICUERPOS

Al mismo tiempo, la presentación de autoantígenos en el timo genera linfocitos T reguladores (Treg) que pueden inhibir en la periferia a los linfocitos T autorreactivos que se escaparon de la selección negativa en el timo. Éste es uno de los fundamentos de la tolerancia periférica, como se explica más adelante. La función de los linfocitos Treg está mediada por múltiples factores, sobre todo programados genéticamente. Al progresar la maduración de estos timocitos a linfocitos T *naïve* $CD4^+$ o $TCD8^+$, un porcentaje limitado de linfocitos autorreactivos puede ser exportado a la circulación periférica. Este repertorio autorreactivo es eliminado por los circuitos reguladores inmunológicos, que en forma general condicionan la apoptosis, sin que se traduzca en una enfermedad.

En situaciones de enfermedad y estrés, los linfocitos efectores y de memoria participan en la eliminación antigénica y el sistema inmunológico padece una considerable pérdida de linfocitos (linfopenia). La proliferación homeostática es la respuesta inmunológica de los linfocitos remanentes, que sufren una vigorosa expansión clonal compensatoria para mantener estos requerimientos. Dicha proliferación h es

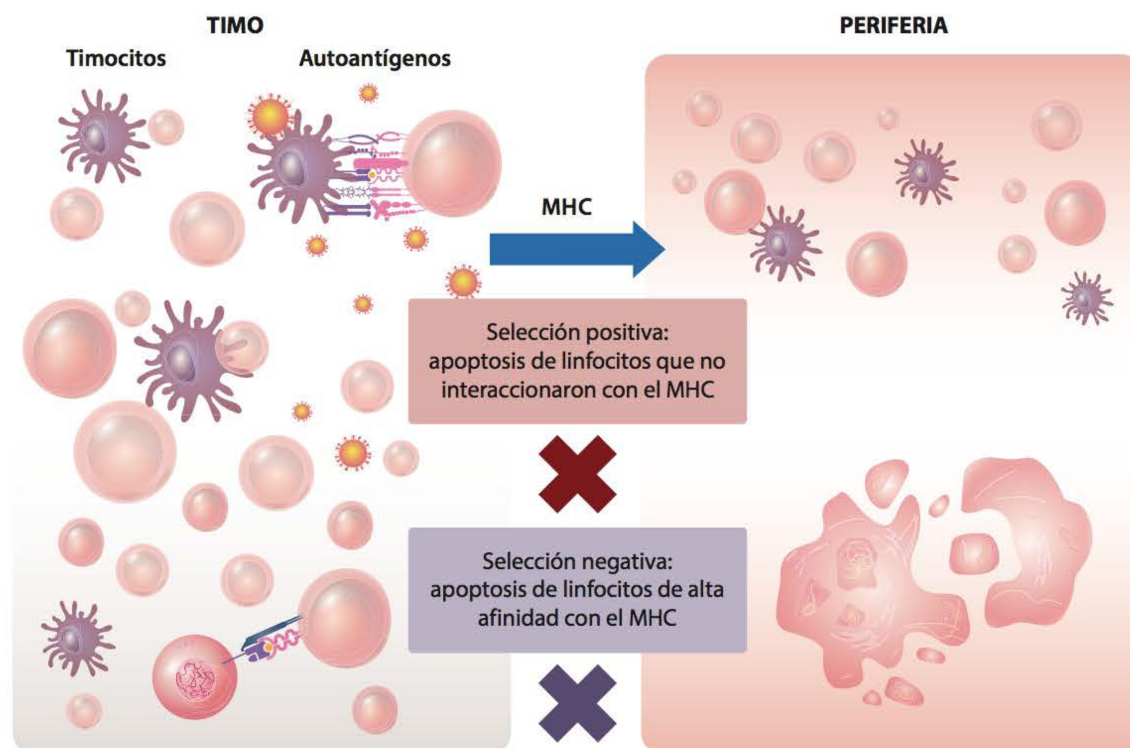


Figura 22-1. Selección del repertorio linfocitario
Mecanismo de tolerancia central tímica, de acuerdo con la afinidad del TCR con la molécula de MHC y antígenos propios.

indispensable para la reconstitución del sistema inmunológico y recurre a todos los repertorios de linfocitos disponibles. De esta forma, la presencia de linfopenia (linfocitos totales < 1 000 células/mm^3 en humanos) se puede asociar con el reclutamiento del repertorio autoinmunitario. Si este repertorio no es regulado o si es reclutado de manera continua mediante persistencia antigénica, el desenlace puede ser una EA.

La *protección* humoral autoinmunitaria está representada por un grupo de AuAb que ocurren naturalmente y son producidos por linfocitos B1. Los anticuerpos naturales (NAb) pueden incluir los isotipos IgM, IgG e IgA; estos NAb son polirreactivos y ejercen sus efectos por acción multivalente. Además, proveen la primera línea de defensa contra microorganismos (véase Capítulo 4, Respuesta inmunológica innata). Los NAb ejercen múltiples funciones en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica por medio de la selección de los siguientes repertorios inmunológicos:

a) Participan en la depuración de células viejas, detritus celulares y Ag propios. Los NAb dirigidos contra la proteína de banda 3 (proteína mayor de la membrana eritrocitaria) están comprometidos en la depuración de los eritrocitos cuando éstos finalizan su vida, así como en la remoción de eritrocitos en diferentes desórdenes hemolíticos y en caso de malaria.
b) Tienen actividad de opsonización y activación del complemento.
c) Participan en la vigilancia antitumoral y ejercen actividad antiinflamatoria (al unirse a estructuras dañadas por oxidación o neutralizar citocinas proinflamatorias).
d) Facilitan la fagocitosis y, en consecuencia, la presentación antigénica.

Debido a las funciones antes descritas, algunos autores han sugerido que los efectos benéficos de la inmunoglobulina endovenosa humana (IGIV) en EA y en enfermedades inflamatorias se deben en parte a este repertorio de NAb. En la práctica clínica, la presencia de estos repertorios autorreactivos humorales y celulares explica el hallazgo de AuAb en títulos bajos en individuos normales.

Los anticuerpos antinucleares (AAN) se han encontrado en adultos sanos en porcentajes de 20 a 31.7%, sin ninguna relación con inmunosenescencia, ya que también se han detectado de 10 a 12.5% en población infantil normal. La administración de

algunos medicamentos se asocia en numerosas ocasiones a la elevación de niveles de estos AuAb, un reflejo probable de la protección contra el daño tisular que la medicación causa.

La generación de anticuerpos neutralizantes contra el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) está limitada por los controles de tolerancia inmunológica. Se postuló que los pacientes con HIV y enfermedades autoinmunes están mejor adaptados para generar este tipo de anticuerpos; esto explicaría la frecuencia notablemente baja de la asociación entre lupus eritematoso sistémico (LES) e infección por HIV. Este hecho demuestra la función protectora del repertorio autoinmune, que reside entre los anti-DNAd (anticuerpos anti-DNA de doble cadena) y tal vez tiene capacidad neutralizante contra la infección de HIV. Sin embargo, se requiere más investigación al respecto para entender la función de los AAN y su compromiso como repertorio de defensa en infecciones virales.

También se detectaron AuAb antitiroideos en títulos bajos en pacientes sin enfermedad tiroidea, mientras que títulos poco elevados de AuAb se asocian con enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Conviene resaltar que la tiroiditis de Hashimoto aumenta el riesgo de cáncer diferenciado de tiroides; no obstante, pacientes con títulos muy elevados de autoanticuerpos antiperoxidasa tienen un riesgo menor de desarrollar este tipo de cáncer, lo que sugiere el papel protector de estos autoanticuerpos. En contraste, en cáncer papilar de tiroides, los títulos elevados AuAb antitiroglobulina se asociaron con una presentación más agresiva de este cáncer, mientras que los títulos negativos se correlacionaron con remisión del mismo. De ahí la importancia de establecer el papel funcional de los AuAb en el control de las EA y su participación en otras enfermedades.

La pérdida de la tolerancia se presenta cuando una respuesta autoinmunitaria escapa a la regulación, porque ha habido una proliferación exagerada en respuesta a la estimulación por un autoantígeno persistente y se ha perdido la homeostasis. Esta producción descontrolada de células o anticuerpos autorreactivos se dirige contra diversas células, tejidos u órganos blanco, y si persiste sin ser regulada durante un tiempo no determinado, que puede ir de meses a años, causa daño tisular y orgánico, cuyo desenlace es la expresión clínica de la EA. Un ejemplo es el LES, en el que se ha podido asociar la detección de AAN en 88% de los pacientes de alrededor de 9.4 años (media 3.3 años) antes del diagnóstico claramente establecido del síndrome clínico.

Tolerancia periférica, definición y función normal

La tolerancia o supresión periférica es un mecanismo por el cual se mantiene regulada la respuesta inmunológica contra los autoantígenos; es decir, esta respuesta existe mientras se requiere, no se amplifica innecesariamente y se cancela cuando el autoantígeno se elimina. La selección clonal depende en gran parte de procesos apoptóticos que derivan de la presentación antigénica, la actividad y la madurez de las APC (células presentadoras de antígeno) determinadas por el microambiente en el que se encuentran.

La tolerancia periférica induce la eliminación de los linfocitos T autorreactivos funcionales que escaparon a la eliminación del timo y están comprometidos en eliminar un autoantígeno. La apoptosis y la tolerancia son respuestas biológicas claramente vinculadas con el control de la respuesta inmunológica periférica. La apoptosis en las células del tejido conserva la homeostasis de órganos mediante la transducción de señales tolerogénicas por medio de las células dendríticas y la vía de reconocimiento cruzado para evitar la autoinmunidad. La apoptosis en el sistema inmunológico promueve la deleción periférica y la eliminación de los linfocitos T autorreactivos peligrosos.

Las células dendríticas (DC) inician y dan forma a las respuestas inmunológicas tanto innatas como adquiridas. En todos los estudios clínicos y modelos experimentales se les ha implicado en la patogénesis de la mayoría de las EA. Existen varios fenotipos de DC descritos en humanos y ratones. Las DC clásicas son APC (del inglés *Antigen Presenting Cells*, o células presentadoras de antígeno) activas y representan un punto fundamental en el desarrollo de la tolerancia inmunológica; en este desarrollo influyen sus niveles y reguladores moleculares intrínsecos que, cuando son adecuados, previenen el desarrollo de la autoinmunidad.

Las DC promueven el desarrollo de respuestas inmunológicas efectoras tipos Th1, Th2 y Th17, con sus correspondientes citocinas. La presentación prolongada de autoantígenos por las DC es crucial para el desarrollo de la EA destructiva, lo que representa factores cruciales en la magnitud de la respuesta autoinmunitaria, la cantidad de autopéptidos ignorados de manera previa y la duración de la presentación de estos péptidos en los órganos linfoides secundarios. Como ya se mencionó, dichas respuestas están influenciadas por el microambiente en el que se

desarrollan y por la participación de otras subpoblaciones reguladoras que las limitan, como los linfocitos Treg. Los linfocitos Treg, CD4+FOXP3+, han sido identificados *in vitro* como controles pivote de las EA, aunque su determinación *in vivo* en la sangre periférica es difícil debido a que el porcentaje circulante en humanos es bajo, y factores como la disminución de niveles de IL-2 y la inmunosenescencia contribuyen a su disminución y a la pérdida de la tolerancia.

La inducción de la tolerancia es uno de los descubrimientos más excitantes en la investigación traslacional. La tolerancia ante un Ag de origen infeccioso describe un proceso *in vivo* en el que la tolerancia se traslada de una población de linfocitos a otra, quizá por regulación idiotipo-antiidiotipo, y conseguirla con terapia de corto plazo apuntaría a alcanzar una homeostasis autoperpetuada. Desde el punto de vista clínico, existen metodologías en proceso de investigación que se orientan a este propósito con monoterapias. A partir de estos hallazgos se puede sugerir que la remisión y posible cura de la EA en seres humanos dependería de una inducción efectiva de tolerancia central y periférica.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PÉRDIDA DE LA TOLERANCIA PERIFÉRICA

Además del papel fundamental que tiene la presentación de autoantígenos por las DC, la alteración de la función fisiológica de uno o más de los siguientes factores influye en la pérdida de la tolerancia periférica:

a) Predisposición genética y mecanismos epigenéticos
b) MicroRNA
c) Inmunidad innata
d) Inmunidad adquirida, linfocitos T reguladores y linfocitos Th17
e) Inmunodeficiencias primarias
f) Autoantígenos
g) Apoptosis
h) Hormonas y neuropéptidos
i) Infecciones

Predisposición genética y mecanismos epigenéticos

El reconocimiento de los componentes epigenéticos en la EA, en conjunto con la existencia de los genes asociados, constituyen la base para el desarrollo de la autoinmunidad. Los estudios con RNA de interferencia señalan una contribución potencial de los efectos epigenéticos en la desregulación génica en las enfermedades autoinmunes, como la DM1 y la esclerosis múltiple. Se han reportado cambios aberrantes en los patrones de metilación del DNA, con presencia de linfocitos T con hipometilación del DNA en pacientes con LES y AR. Estos cambios aberrantes se pueden presentar en genes como el de la perforina y, con ello, contribuyen a la muerte de los monocitos. La hipometilación en los linfocitos Th colabora a la sobreexpresión de CD70 y, como resultado de la estimulación constante de linfocitos B, también se favorece la sobreexpresión de la integrina CD11a. Todo esto genera un efecto positivo directo en la autorreactividad. Sin embargo, la hipometilación no es un dato general de todas las EA.

Los genes de susceptibilidad para las EA son múltiples; en modelos de lupus murino se han identificado más de 20. Algunos de estos genes se encuentran codificados en el brazo corto del cromosoma 6, en la región del MHC. En cambio, el gen *AIRE* está codificado en el 21q.22.3 y se relaciona con el síndrome poliglandular autoinmunitario y otras enfermedades autoinmunitarias.

Los genotipos HLA-II DQ2 y DQ8 están asociados en forma importante con el desarrollo de la enfermedad celiaca, pues se han encontrado casi en 100% de los pacientes. El riesgo mayor se estima en sujetos que muestran una copia doble de genes DQB* 02 (DQ2/DQ2 y DQ2/DR7) que en el genotipo Q8 (DR4)/X. La herencia de estos genotipos explica la predisposición genética en familias con enfermedad celiaca.

También se han asociado al desarrollo de EA mutaciones y polimorfismos en los genes de las vías de señalización TLR/IFN (*IRF5*, *STAT4*, *IRAK1* y *TREX1*), TNF/NF-kB (TNFAIP3), genes de activación de linfocitos T (*PTPN22*, *STAT4*, *PDCD2* y *TNFSF4*), genes de activación de linfocitos B (*BLK*, *BANK1*, *FCGR2B* y *LYN*), así como genes relacionados con la eliminación de complejos inmunitarios (*FCGR3A*, *FCGR3B*, *CRP*, *ITGAM*, *C4A*, *C4B*, *C2* y *C1q*).

MicroRNA

El descubrimiento del microRNA (miRNA) representa uno de los más importantes avances en el entendimiento de los mecanismos de la regulación genética, se han estudiado intensamente desde que se identificó el primer miRNA en *C. elegans* en 1993. Los cientos de miRNA descubiertos pueden regular varios sistemas biológicos conservados, incluidos aquéllos en células de mamíferos, que comprenden

procesos fisiológicos y patológicos. La regulación que ejercen los miRNA es compleja y redundante; puede tener como blanco reprimir muchos genes distintos y cada gen puede estar regulado por múltiples miRNA. Sus funciones principales se resumen en seguida.

a) Representan parte de la regulación epigenética.
b) Participan en la regulación de la expresión génica de más de 30% de las proteínas codificadas.
c) Pueden suprimir la transcripción o la estabilidad de la proteína.
d) Participan en la regulación de procesos biológicos o vías metabólicas.
e) Pueden intervenir en la renovación y pluripotencialidad de las células troncales.

Los miRNA son pequeños RNA de alrededor de 18 a 25 nucleótidos de largo que regulan negativamente la expresión genética en forma postranscripcional. Los miRNA se originan de un RNA largo de doble cadena, denominado pri-miRNA, constituido por cientos a miles de nucleótidos de largo. Este pri-miRNA se procesa de manera secuencial a RNA de doble cadena de secuencias más cortas, por las endonucleasas Drosha y Dicer que miden 70 y 22 nucleótidos, respectivamente. La disociación de la dupla y la incorporación de la cadena madura en un complejo silenciador inducido por RNA o RISC (del inglés *RNA-Induced Silencing Complex*) guía al RISC al mRNA blanco, en donde el miRNA exhibe su efecto. Cuando los miRNA se unen al blanco, transcriben basados en la similitud de la secuencia (por lo regular en el 3′UTR del transcripto y a veces en la región codificadora 5′UTR), lo que da como resultado la inhibición de la translación o la degradación del transcrito.

Algunos miRNA, por ejemplo los miR-146a y miR-182, están implicados de manera importante en la regulación de las respuestas inmunológicas innatas y adquiridas. Se ha reportado que muchos miRNA están desregulados en enfermedades autoinmunitarias, en particular miRNA-146. La sobreexpresión o baja expresión de miRNA puede influenciar blancos y vías específicas, y provocar diferentes tipos de EA.

La desregulación de miRNA ha demostrado tener efectos en la respuesta a la quimioterapia. Se han descrito miRNA específicos asociados con resistencia a varios agentes quimioterapéuticos. Antagonizar estos miRNA puede traer como consecuencia la restauración de las redes genéticas claves y las vías de señalización, y la optimización de los tratamientos anticancerosos al inhibir la proliferación de las células tumorales y aumentar la sensibilidad a los fármacos. El conocimiento sobre la participación de los miRNA en la regulación de la proliferación celular podría aplicarse al control de la expansión clonal autoinmunitaria y proporcionar blancos para el diagnóstico y la terapéutica de las EA.

Inmunidad innata

El compartimento inmunológico de la respuesta inmunitaria innata es relevante en la inducción de respuestas autoinmunitarias. En este sentido, los estudios más relevantes se han llevado a cabo en lupus eritematoso sistémico, tanto en humanos como en modelos experimentales.

El reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) realizado por medio de receptores de reconocimiento de patógenos (PRR), entre éstos los receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo NOD (NLR) y otros receptores de la respuesta innata (véase el capítulo 4, Respuesta inmunológica innata), son una conexión clave en la generación de EA.

Por ejemplo, en condiciones de salud de la mucosa intestinal, hay interacción benéfica entre la microbiota, la barrera epitelial y los mecanismos basales de defensa inducidos por los PRR. Es común que en la mucosa intestinal exista un estado de *inflamación fisiológica* local, que se mantiene bajo condiciones homoeostáticas gracias a la interacción de los PRR con la microbiota local, al estimular la producción de ciertas moléculas solubles, entre éstas la TSLP (del inglés *Thymic Stromal Lymphopoietin*, o linfopoyetina derivada del estroma tímico), la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), los péptidos antimicrobianos y respuestas locales mediadas por varias subpoblaciones linfocitarias.

Las infecciones bacterianas transitorias o crónicas pueden conducir a una ruptura de la tolerancia de la mucosa, con producción de linfocitos T inflamatorios antígeno-específicos, lo que induce daño inflamatorio que llega a derivar en respuestas autoinmunitarias. Por ejemplo, se ha reconocido el papel del complemento en la patogénesis del lupus, ya que los pacientes con lupus activo tienen niveles séricos elevados de IFN-γ inducido por infecciones, lo que favorece la producción de autoanticuerpos activadores del complemento. Asimismo, las células dendríticas plasmacitoides (pDC), activadas a través de los PRR, pueden iniciar o aumentar las respuestas inmunológicas protectoras Th1; en un fondo genético de susceptibilidad, la estimulación de TLR también puede inducir autoinmunidad mediante el reconocimiento de material apoptótico no depurado.

Los neutrófilos son otra población de células de la respuesta innata que, en condiciones normales, participan en forma relevante como células efectoras de la respuesta innata. Se ha reconocido que tienen un

papel fundamental en la generación de EA. La evidencia reciente sugiere que exhiben anormalidades en el fenotipo y la función en varias enfermedades autoinmunitarias, y que participan en la iniciación y perpetuación de respuestas aberrantes y daño orgánico, ya sea por la producción de sus enzimas o porque son un blanco inmunogénico. En lupus eritematoso sistémico y en artritis reumatoide, las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) contienen ácidos nucleicos que pueden originar estimulación antigénica. Estas NET pueden formarse por estimulación de IL-17A. En vasculitis asociadas a ANCA, este tipo de Au-Ab se forma contra los antígenos de neutrófilos proteinasa-3 (PR-3) y mieloperoxidasa (MPO).

Inmunidad adquirida

Células reguladoras

La regulación inmunológica es producto del repertorio inmunológico del cual se han identificado diversos subgrupos de células reguladoras.

Hace poco se identificó un subgrupo de linfocitos B con funciones reguladoras (Breg), que interactúan con linfocitos T para suprimir la respuesta inmunológica mediante la secreción de IL-10. En pacientes con artritis reumatoide se reportaron cambios en el número de estas células y se les asignó un papel en el desarrollo y la progresión de la enfermedad.

Un subgrupo de linfocitos T $CD8^+$, los Treg $CD8\alpha\alpha^+$, tiene efecto regulador en encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), que corresponde a un modelo murino de esclerosis múltiple. En dicho modelo se demostró que el número de Treg $CD8\alpha\alpha^+$ disminuye durante las recaídas de la enfermedad y se recupera cuando hay remisión. En esclerosis múltiple recurrente-remitente, se detectaron deficiencias en el número de linfocitos Tc. El tratamiento con acetato de glatirámero en esclerosis múltiple recurrente-remitente parece inducir en el ser humano un grupo específico de linfocitos Tc que parece estar asociado con la disminución en la frecuencia de recaídas.

La subpoblación reguladora más estudiada de la respuesta inmunológica son los linfocitos Treg CD4+CD25+FOXP3+, productores de IL-10 y TGF-β. Los linfocitos Treg existen en subgrupos que se diferencian por su origen. Los linfocitos Treg $CD4^+$ derivados del timo (nTreg) y los linfocitos Treg inducibles (iTreg) pueden generarse en la periferia o *in vitro* a partir de linfocitos T convencionales CD4+Foxp3−.

La pérdida de la regulación inmunológica inherente a la función deficiente de uno o varios de los grupos celulares descritos es crucial en la ruptura de la tolerancia de inducción de EA. Por ello, se puede suponer que las medidas terapéuticas enfocadas a modular estas respuestas defectuosas podrían revertir la pérdida de la tolerancia y conducir a la remisión de la EA.

Linfocitos T cooperadores (Th) 17

Los linfocitos Th son los principales componentes del sistema inmunológico adaptativo que presentan una función primordial para sostener y regular la respuesta antígeno específica. En la activación, bajo la influencia del microambiente de citocinas, los linfocitos Th *naïve* se diferencian en varios subgrupos funcionales.

Los linfocitos Th1 secretan IFN-γ y son responsables de modular la respuesta inmunológica celular y la inflamación tisular; en tanto que l0s linfocitos Th2, que producen IL-4, IL-5 e IL-13, son responsables por la modulación de la inmunidad humoral. En años recientes se identificó el subgrupo de linfocitos T que expresan el factor de transcripción del receptor huérfano del ácido retinoico-γ (ROR-γ); estos linfocitos secretan primordialmente IL-17A e IL-17F, de ahí su nombre Th17, además de IL-21, IL-22 y CCL20. Los linfocitos Th17 inducen reacciones tisulares masivas y promueven el reclutamiento de células inflamatorias; por esta razón los linfocitos Th17 tienen una función fundamental en la defensa del hospedero contra hongos y bacterias a través de células inmunocompetentes y no inmunocompetentes. Entre las células no inmunocompetentes sobre las que actúan los linfocitos Th17 se encuentran los fibroblastos, las células endoteliales y las epiteliales, que inducen la producción de mediadores proinflamatorios IL-6, TNF-α, IL-1β, prostaglandina E2, óxido nítrico, metaloproteinasas de matriz y quimiocinas (CXCL1, CXCL8 y CCL2).

Se considera que los linfocitos Th17 son las principales células responsables de la destrucción crónica inflamatoria de los tejidos en enfermedades autoinmunitarias como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, pénfigo y vasculitis asociadas a anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos.

La función bimodal de los linfocitos Th17 (que ofrecen protección contra las infecciones, pero que también están asociadas con la infiltración tisular del órgano blanco en las EA) lleva a considerar el desarrollo de tratamientos que no busquen la eliminación funcional de Th17, como es el caso de los anticuerpos monoclonales anti-IL17, sino su regulación para inducir tolerancia y evitar la pérdida de su función protectora fundamental.

Inmunodeficiencias primarias

La linfopenia puede ser el origen de una enfermedad autoinmunitaria. En un estudio con ratones NOD propensos a diabetes se demostró que la linfopenia y la vida corta de los linfocitos son determinantes en el desarrollo de diabetes autoinmunitaria. Las enfermedades autoinmunitarias son comunes en pacientes con inmunodeficiencia primaria (IDP); después de la susceptibilidad a infecciones, las manifestaciones de EA representan el grupo más común de alteraciones clínicas en pacientes con IDP. Los estudios en pacientes con IDP y en modelos animales relacionados han revelado el papel crucial del gen *AIRE* en la expresión inducida de los autoantígenos para la eliminación de los linfocitos T autorreactivas (tolerancia central). Los pacientes y los modelos animales de IDP han provisto de evidencia inequívoca acerca del papel esencial de los linfocitos Treg en la periferia (tolerancia periférica). Se demostró, además, que en pacientes con IDP definida, la proliferación homeostática, así como el aumento o la disminución en la depuración de células apoptóticas y patógenos no propios, pueden llevar a la ruptura de la tolerancia periférica.

Un ejemplo de IDP en la que hay manifestaciones autoinmunitarias es la deficiencia de DAF (del inglés *Decay-Accelerating Factor*, o factor acelerador del decaimiento, o CD55), que es una proteína de membrana que regula el sistema del complemento al interrumpir la cascada de activación del mismo en las células propias. Se demostró que una deficiencia en el DAF puede estar presente en diversas enfermedades autoinmunitarias, entre otras síndrome de Sjögren, lupus con alteración hematológica, artritis reumatoide, anemia hemolítica, neoplasias, síndrome mielodisplásico, trastornos linfoproliferativos, discrasias de células plasmáticas, anemias aplásicas y sida. Aunque esta última deficiencia no se considere una IDP clásica, es el ejemplo de un defecto monogénico (gen CD55) de la respuesta inmunológica innata, que puede estar asociado con respuestas autoinmunitarias. Vale la pena considerar que también existen IDP, como la agamma o hipogammaglobulinemia ligada a X (XLA), en las que no existen autoanticuerpos y no hay expresión de enfermedad autoinmune (véase el Capítulo 21, Inmunodeficiencias).

Autoantígenos

Se denomina autoantígeno a un constituyente normal del organismo contra el que el sistema inmunológico produce AuAb. Los autoantígenos son presentados en timo en el mecanismo de tolerancia central, y en la periferia se les sigue reconociendo como propios gracias al mecanismo de tolerancia periférica. Los autoantígenos pueden definir la expresión de la EA como enfermedad órgano específica o sistémica, de acuerdo con la producción de AuAb contra ellos. Es probable que el autoantígeno sea el que dirija el proceso inflamatorio en las EA, ya que su persistencia produce el reclutamiento del repertorio autorreactivo.

Se ha demostrado en modelos animales y enfermedades humanas que la ruptura de tolerancia contra antígenos propios puede ser consecuencia de los siguientes mecanismos:

a) Mimetismo molecular, previa modificación tisular por activación asociada con un agente microbiano, o por su parecido estructural al mismo que genera reacciones cruzadas contra antígenos propios. El ejemplo característico es la fiebre reumática.
b) Exposición de un antígeno previamente secuestrado en sitios inmunoprivilegiados por algún tipo de lesión inflamatoria; por ejemplo, agente microbiano y/o lesión traumática (uveítis y oftalmia simpática).
c) Superantígenos producidos por bacterias que favorecen la activación contra antígenos propios vía el reconocimiento de la región hipervariable 4 (HV4, por sus siglas en inglés) del TCR, involucrados en la génesis de enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, y enfermedades inflamatorias, por ejemplo el síndrome de Kawasaki.
d) Microquimerismo fetal; se ha propuesto que, después del embarazo, algunas células fetales quedan remanentes en la circulación materna y/o en los tejidos y, muchos años después, pueden generar respuestas inmunológicas o ser reconocidos como autoantígenos, lo que favorece al desarrollo de EA. Esto se ha demostrado, entre otras, en enfermedades reumáticas, esclerosis sistémica progresiva.

Apoptosis

La apoptosis es un proceso normal de eliminación de células envejecidas que permite mantener la homeostasis entre la proliferación celular y la muerte celular programada. Es un proceso controlado genéticamente, con homología en diversas especies, lo que sugiere que se ha conservado en lo largo de la evolución. Se inicia por la unión de varios ligandos que actúan en cascada. Aunque es un proceso intrínseco puede estar regulado por factores extrínsecos, incluidos factores de crecimiento, receptores de superficie celular, estrés celular y hormonas. Existen

varias señalizaciones de apoptosis que convergen en una maquinaria efectora común. Se estimula la activación de las caspasas que degradan sustratos celulares clave que llevan a la muerte de la célula. La apoptosis tiene diversos mecanismos reguladores. El material apoptótico no depurado ocasiona estimulación de pDC con producción aumentada de IFN-α.

La exposición persistente del autoantígeno agrupado y concentrado en las vesículas superficiales de las células apoptóticas, lo mismo que su modificación por ruptura proteolítica específica y/o fosforilación debida a daño tisular extenso, aumentan la capacidad inmunogénica. En general, se considera que los procesos apoptóticos deficientes se relacionan con EA. Se ha identificado la modificación de autoantígenos por apoptosis y por acumulación de material apoptótico que conduce a la producción de AuAb en tiroiditis de Hashimoto, LES y AR.

Hormonas y neuropéptidos

En el concierto de la tolerancia inmunológica y su pérdida están involucradas las hormonas tanto esteroideas como peptídicas. En este contexto, se reportó que los andrógenos adrenales séricos, incluidos androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona, además de los glucocorticoides (GC), se encuentran en niveles bajos en pacientes femeninos con artritis reumatoide en fase temprana. Esta insuficiencia relativa de GC también se presenta en algunas pacientes antes del desarrollo pleno de la enfermedad, por lo que se ha sugerido que estas alteraciones hormonales contribuyen a la patogénesis de la artritis reumatoide.

En los desórdenes inflamatorios crónicos en los que los linfocitos B juegan un papel decisivo, el estradiol (E2) puede promover la enfermedad cuando están presentes linfocitos B autorreactivos, mientras que niveles elevados en forma crónica de E2 pueden inhibir el inicio de una enfermedad autoinmune cuando dichos linfocitos B no están disponibles. Esto podría ser una buena explicación de por qué las enfermedades autoinmunes dependientes de la actividad de linfocitos B, como LES, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, nefropatía por IgA, dermatitis herpetiformis, miastenia grave y tiroiditis aparecen en mujeres en sus años reproductivos (tercera y cuarta décadas de la vida) y a veces se inician durante o inmediatamente después del embarazo. Por ejemplo, durante el embarazo se observa mejoría y remisión de la evolución de la esclerosis múltiple y la EAE, lo que sugiere un papel inmunomodulador de los estrógenos (los autores de este capítulo han logrado identificar pacientes con EA asociadas con hiperprolactinemia por microadenomas hipofisiarios, en quienes la hiperprolactinemia se controló médicamente y la evolución clínica mejoró, con respuesta adecuada y sin recaídas mientras recibían tratamientos inmunosupresores convencionales).

Debido a estas evidencias acerca de la relación estrecha entre la regulación hormonal y la respuesta inmunitaria, siempre debe realizarse una valoración endocrinológica completa en pacientes con enfermedades autoinmunes para descartar la coexistencia de alteraciones en este contexto.

Infecciones

Según ya se expuso, los procesos infecciosos pueden ser el origen de la estimulación autoinmune para desencadenar la EA o para causar la exacerbación de la misma. En dicha condición están involucrados mecanismos inherentes al antígeno (mimetismo molecular, exposición de antígenos secuestrados) y mecanismos inherentes a la respuesta inmunológica (activación de células presentadoras de antígeno, expresión anómala de moléculas de MHC-II, reclutamiento de células al sitio de la infección con generación de citocinas-quimiocinas, activación de señales estimuladoras/reguladoras y estimulación directa de receptores linfocitarios que induce proliferación por acción del microorganismo).

Un ejemplo de estos mecanismos es la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV, por sus siglas en inglés). La infección de los linfocitos B por este virus ocurre tras el reconocimiento de la proteína de envoltura viral gp350/220 con el CD21. El VEB es uno de los virus que con mayor frecuencia se ha asociado con lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y enfermedad desmielinizante, y es posible que la reactivación de la infección crónica sea la causa de las recaídas en estas enfermedades. Evidencias recientes utilizando modelos de ratones transgénicos sugieren que los linfocitos B que expresan la proteína 2A latente de membrana (LMP2A) codificada por el virus de Epstein-Barr evade los puntos de control de tolerancia normales y favorece el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias. Las pruebas de modelos de ratones transgénicos apoyan un paradigma en el que la LMP2A podría promover el desarrollo de enfermedad autoinmunitaria. Además de evaluar los mecanismos de generación de autoinmunidad, este novedoso modelo proporciona un marco para evaluar nuevas estrategias en el tratamiento de enfermedades autoinmunes asociadas con el EBV.

Los factores ambientales inducidos por los procesos infecciosos pueden contribuir como detonantes de la producción del IFN tipo I por las pCD en pacientes con LES. La biodisponibilidad del IFN tipo I induce y

mantiene la generación de DC maduras, lo que desvía el destino de los linfocitos T autorreactivos que han escapado a la tolerancia central y favore su activación. Estas DC maduras activan linfocitos Tc para generar nucleosomas que pueden ser capturados y presentados por DC; junto con la IL-6, el IFN tipo I promueve la diferenciación de los linfocitos B maduros en células plasmáticas que secretan anticuerpos.

Todos los factores mencionados tienen participación en la pérdida de la tolerancia periférica, y es necesario considerar el impacto individual que cada uno aporta a la génesis y el mantenimiento de las EA.

Modelos animales en enfermedad autoinmune

Los experimentos *in vitro* y los modelos animales han demostrado que algunas células y ciertas citocinas o sus ligandos son fundamentales para el desarrollo de la enfermedad autoinmune; sin embargo, es importante tener en cuenta que debido a que estos estudios se llevan a cabo en animales, los hallazgos son limitados cuando se intenta aplicarlos a las poblaciones humanas.

Los modelos animales han logrado mostrar la evolución ontogénica y filogénica de la respuesta inmunológica. El conocimiento de la estructura de los autoantígenos específicos para una determinada EA permite reproducirla en el laboratorio y hacer pruebas en animales que tienen falta de expresión o sobreexpresión genética de algún elemento de la respuesta inmunológica. Esta investigación permite conocer las características de las EA, su fisiopatología y los blancos inmunológicos que pueden tener propósitos diagnósticos y terapéuticos. De todos los modelos existentes, los más estudiados son los de diabetes tipo 1 y la EAE como modelo desmielinizante equivalente a la esclerosis múltiple. Ambos se encuentran descritos en las Figuras 22-2 y 22-3.

Fisiopatología de la enfermedad autoinmune

Para que una respuesta o fenómeno autoinmune se manifieste como enfermedad se deben generar diversas alteraciones en las que, como ya se mencionó, este repertorio autorreactivo escapa a la tolerancia tanto central como periférica por diversos mecanismos de

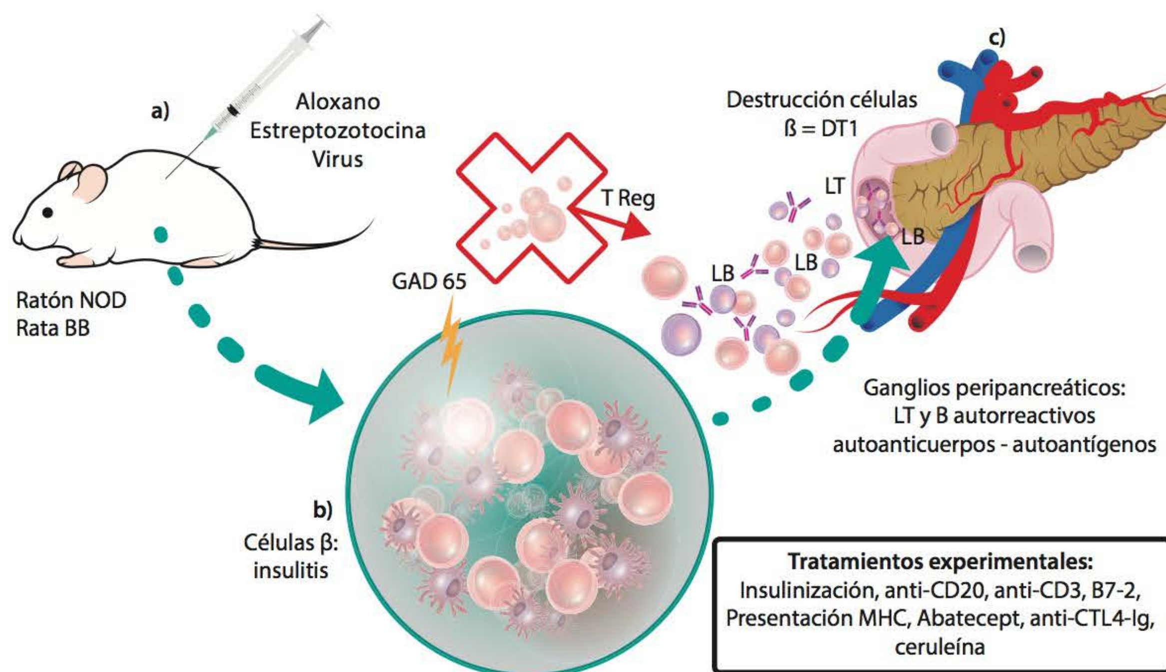


Figura 22-2. Inducción de diabetes tipo 1 (DM1) experimental
a) En ratones NOD (del inglés *Non Obese Diabetic*) o ratas BB (por sus siglas en inglés *BioBreeding*) que exhiben predisposición genética a DM1, se inocula una sustancia, aloxano, estreptozotocina o un virus pancreatótrofo para producir insulitis; b) la insulitis es un proceso inflamatorio en el que las células β son infiltradas por mononucleares (monocitos, linfocitos T de diversas estirpes); c) en este proceso se liberan antígenos pancreáticos, como GAD65 o cadenas de insulina, que condicionan en los ganglios peripancráticos un desarrollo mayor de células autorreactivas; d) si este proceso no se regula, se destruyen las células β, lo que condiciona la deficiencia absoluta de insulina que se expresa clínicamente como DM1.
En el recuadro inferior de la figura se resumen algunos de los experimentos que se han desarollado para revertir la autorreactividad y el daño pancreático.

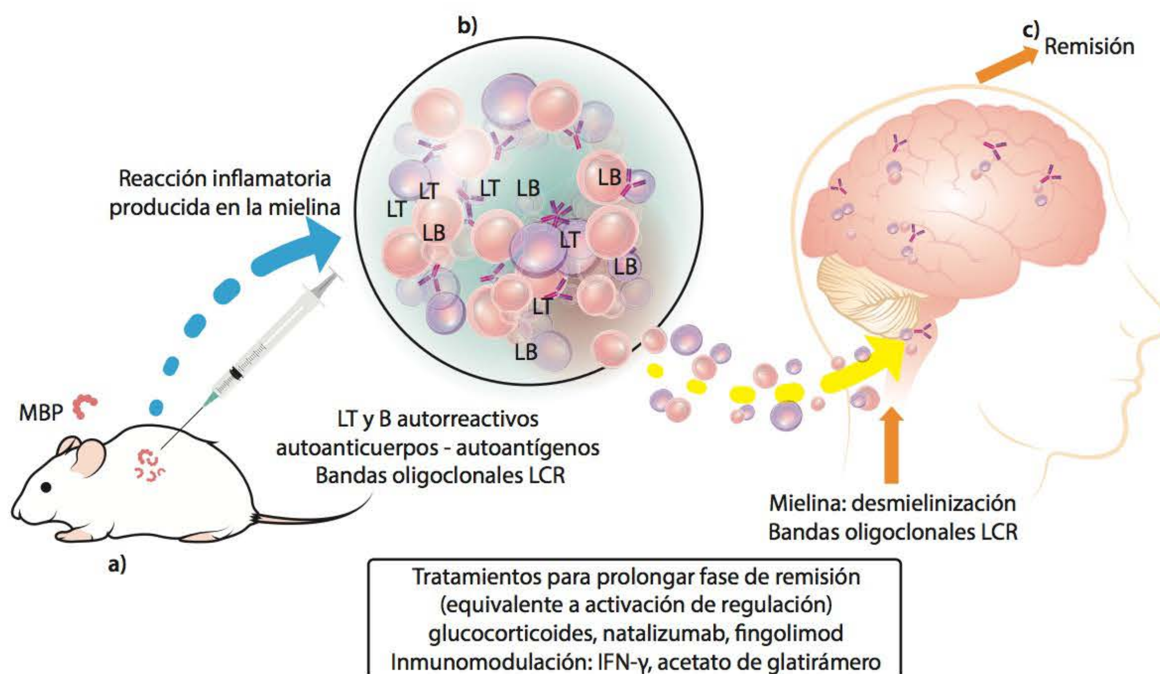


Figura 22-3. Encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) como modelo experimental de esclerosis múltiple
a) En ratones se inoculan antígenos de mielina, sobre todo proteína básica de mielina (MBP) o PLP (proteínas proteolipídicas) y MOG (glicoproteína de mielina de oligodendrocito) para inducir la autorreactividad; b) inflamación de la sustancia blanca por infiltración de mononucleares (monocitos/macrófagos y diversas subpoblaciones de linfocitos T); c) en este proceso se liberan antígenos de mielina, que son procesados en los ganglios cervicales, y los repertorios autorreactivos generados amplifican el proceso, lo que causa desmielinización y destrucción de sustancia blanca que condiciona alteraciones neurológicas; hay bandas oligoclonales que son anticuerpos mezclados contra virus, detectables en líquido cefalorraquídeo (LCR). Tanto en animales como en humanos, después de un episodio de recaída neurológica, existe un periodo de remisión. La EAE representa un modelo único en donde los circuitos reguladores actúan evidente y espontáneamente; esto proporciona una oportunidad única de buscar un blanco terapéutico.
En el recuadro inferior se enuncian algunas de las opciones terapéuticas que se han probado experimental y clínicamente.

ruptura. Es importante subrayar que la relación de la respuesta inmunológica en la EA no es unidireccional o de un solo paso; es un proceso dinámico que puede evolucionar hacia la exacerbación de la enfermedad, la mejoría y, excepcionalmente, la remisión.

Así, la ruptura de la tolerancia, la persistencia de autoantígenos que amplifican la activación funcional de un número significativo de linfocitos autorreactivos, la pérdida de mecanismos que controlan o regulan la activación de los diversos elementos de la respuesta inmunológica, la homeostasis alterada (metabólica, hormonal, infección crónica, desregulación de miRNA), el componente genético y el microambiente enriquecido en citocinas que favorecen el reclutamiento de células circulantes al sitio de la inflamación autoinmune favorecen, en conjunto y de manera progresiva, una liberación secuencialmente mayor de autoantígenos, citocinas y células que amplifican la respuesta y conducen en forma directa al daño tisular. Esto provoca que el fenómeno autoinmune se traduzca clínicamente en una EA (Figura 22-4).

Biomarcadores de pronóstico clínico y significado de la presencia de autoanticuerpos

Así como la detección de AuAb en títulos bajos puede reflejar la función protectora de la respuesta autoinmunitaria, la presencia de AuAb es el marcador por excelencia de la EA. Los títulos de AuAb actúan a modo de biomarcadores que son útiles en el diagnóstico de la enfermedad, la valoración de su actividad y los predictores de su inicio, además de que pueden ser un factor de pronóstico. También ayudan a clasificar los subgrupos de enfermedad. Dada su presencia y significado, algunos especialistas consideran que los AuAb en títulos muy elevados se asocian con daño en el órgano blanco, por lo que su hallazgo debe tener el seguimiento y la interpretación correctos. La desventaja de

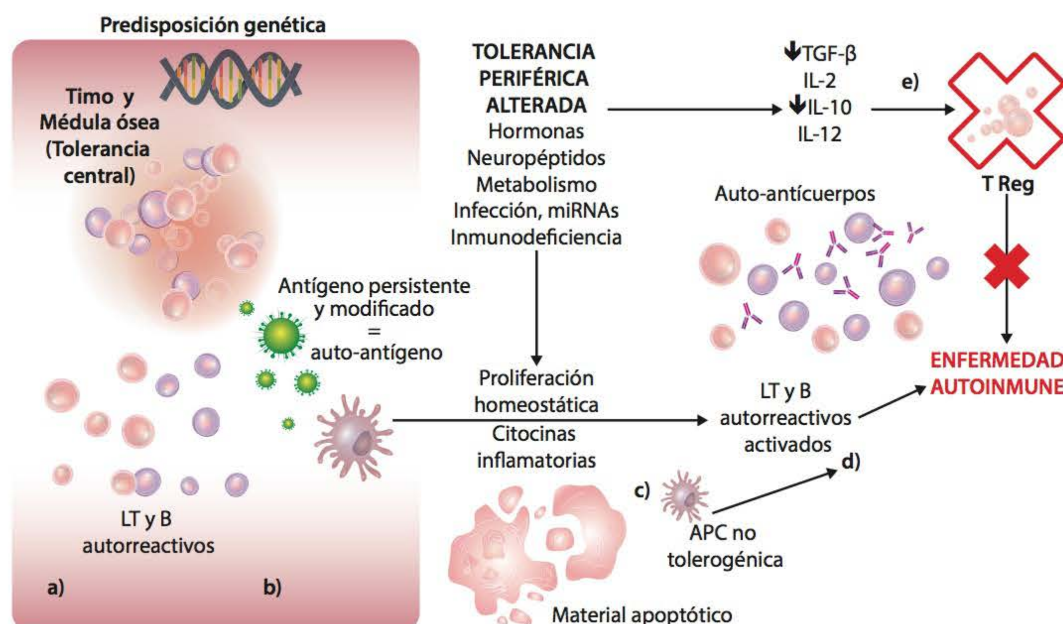


Figura 22-4. Secuencia hipotética de eventos que generan una enfermedad autoinmunitaria
a) Linfocitos T vírgenes autorreactivos escapan a la toleracia central y son reclutados y activados por autoantígenos; b) el autoantígeno es presentado por células dendríticas plasmacitoides, con aumento en la producción de IFN tipo I, a consecuencia del material apoptótico no eliminado; c) en presencia del microambiente aumenta la proliferación de linfocitos autorreactivos, que cooperan para producir autoanticuerpos o que activan células citotóxicas autoantígeno específicas; d) si esta situación escapa a la tolerancia periférica, la respuesta se amplifica e) el último paso de control para evitar la enfermedad autoinmunitaria son los linfocitos Treg (o cualquier subpoblación de células reguladoras) que exhiben una respuesta deficiente.

la valoración de AuAb son los diversos métodos de laboratorio utilizados para determinarlos, ya que proporcionan resultados variables aun con métodos de alta precisión y que requieren validación continua.

Un ejemplo sobre el significado de la presencia de AuAb es la detección de títulos moderados-elevados que pueden preceder varios años a la presentación clínica de la enfermedad. Tal es el caso de los AuAb antitiroideos del tipo de antitiroglobulina (anti-Tg) y antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO), que se detectan años antes de la presentación de hipotiroidismo subclínico.

El significado patogénico de los AuAb antitiroideos se reconoce desde hace mucho tiempo; la inducción de tiroiditis experimental con tiroglobulina se asoció con el desarrollo concomitante de lesión renal. Existen numerosos reportes en la literatura que relacionan enfermedad tiroidea autoinmune (enfermedad de Graves o tiroiditis autoinmune) con lesiones glomerulares, que van desde proteinuria, síndrome nefrótico aislado o asociado con glomerulopatía membranosa y nefropatía asociada con IgA hasta glomerulonefritis membranoproliferativa hipocomplementémica. A pesar del eutiroidismo con sustitución adecuada de la hormona tiroidea y tratamiento con corticoides, la persistencia de estos autoanticuerpos ha llevado a recaídas de las alteraciones renales. Se ha sugerido que el mecanismo de lesión renal puede ser la formación de complejos inmunes (constituidos por tiroglobulina-anticuerpos anti-Tg), en algunos casos con activación y consumo del complemento. Los títulos elevados de AuAb tiroideos en niños con tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves pueden atravesar la barrera hematoencefálica y causar anormalidades en la materia blanca. En este tipo de encefalopatía debe hacerse diagnóstico diferencial con otras entidades, pero tiene buena respuesta al tratamiento con corticoides.

Los AuAb antitiroideos están fuertemente asociados con manifestaciones extratiroideas, en especial diarrea, pérdida de peso, temblor e intolerancia al calor. En forma significativa, los AuAb antitiroideos en títulos moderadamente elevados y altos se relacionan con urticaria crónica espontánea, que en ocasiones cursa con angioedema, sin reacción sistémica. Esta urticaria parece estar mediada por activación de células cebadas a través de la fracción C5 del complemento, cuyo receptor sólo se expresa en las células cebadas de la piel.

Desde hace más de dos décadas, los títulos elevados de AuAb antitiroideos (anti-Tg y anti-TPO) también se han asociado con infertilidad, aumento del riesgo de abortos de repetición, esterilidad con obstrucción tubaria y dificultad para lograr la concepción incluso con reproducción asistida. El tratamiento con levotiroxina

y el estado eutiroideo no son suficientes para evitar la recurrencia de las pérdidas fetales. Hasta el momento no hay estudios que relacionen la disminución de estos AuAb con algún tipo de tratamiento inmunosupresor y se desconoce si su disminución tiene alguna repercusión positiva sobre la infertilidad y esterilidad.

Los AAN y las alteraciones inmunológicas caracterizadas por anti-DNAd, anti-Sm o anticuerpos antifosfolípidos representan un criterio diagnóstico para LES. Los títulos elevados de IgG con actividad antineuronal en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tienen relación significativa en los pacientes con lupus neuropsiquiátrico, y en nefritis lúpica existen también títulos persistentes de anticuerpos IgG contra C1q.

La determinación de los niveles de anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) durante el seguimiento de vasculitis es de utilidad en pacientes que padecen vasculitis positivas a ANCA (tanto proteinasas, o PR-3, como mieloperoxidasa, o MPO) con compromiso renal. En estos casos, la elevación de los niveles de ANCA ha tenido utilidad en la predicción de las recaídas; en contraste, este valor predictivo no se ha observado en pacientes sin enfermedad renal.

En la vasculitis pulmonar con eosinofilia, o enfermedad de Churg-Strauss, el resultado negativo para los ANCA anti-MPO se ha asociado con un porcentaje mayor de complicaciones cardiacas, gastrointestinales, infiltrados pulmonares, fiebres y sudores nocturnos, así como una disminución en la proporción de la neuropatía periférica comparada con los pacientes que tuvieron un resultado positivo de anti-MPO. La negatividad de los ANCA se asoció en forma importante con eventos potencialmente mortales y defunciones. Por ello, algunos autores sugieren que la ausencia de anti-MPO en vasculitis de Churg-Strauss se asocia con un peor pronóstico clínico.

Aunque la detección de AuAb puede ser considerada como biomarcador para diferentes EA, hay pocos estudios sobre la respuesta inmunológica celular en los que se propongan poblaciones linfocitarias específicas como biomarcadores de evolución, de diagnóstico o de pronóstico; en la práctica clínica, sólo la pancitopenia y, en particular, la linfopenia se han sugerido como elementos de peor pronóstico y evolución de las EA en general.

Repertorio clonal

En las respuestas autoinmuntarias, humorales o celulares, el espectro clonal no es muy extenso. Los títulos de inmunoglobulina totales que se encuentran en enfermedades autoinmunitarias pocas veces son mayores a 3.0 g/L. La visualización de este repertorio de hipergammaglobulinemia policlonal puede ser objetiva en una electroforesis de proteínas o con la determinación total de inmunoglobulinas. El tamaño de la respuesta clonal en enfermedad autoinmunitaria ha sido definido por perfilar el repertorio de autoantígenos a través de los anticuerpos circulantes. En la práctica clínica cotidiana no es posible cuantificar el repertorio autorreactivo durante la evolución de la enfermedad; sin embargo, la determinación clínica de AuAb específicos puede proporcionar una medición aproximada del daño que se puede producir en un órgano blanco. La representación objetiva de esta clonalidad se puede observar en estudios de electroforesis de proteínas, un estudio antiguo y poco costoso.

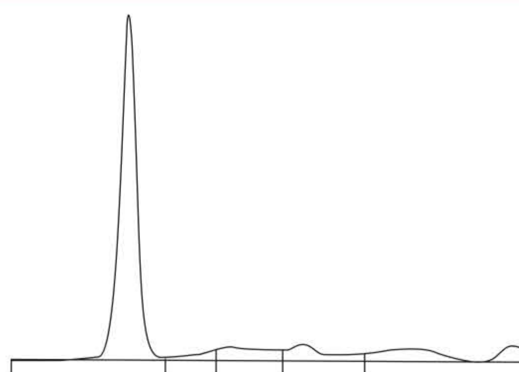
En la electroforesis de proteínas, la fracción gamma de los pacientes con enfermedades autoinmunes permite visualizar la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal cuando la concentración de gammaglobulinas es moderada (rangos menores a 3.0 g/dL).

Las figuras 22-5 a 22-10 muestran diversas electroforesis de proteínas séricas y su aplicación como auxiliares diagnósticos en enfermedades autoinmunitarias. Se pueden observar los valores de un paciente normal, así como gráficas de pacientes con lupus eritematoso, síndrome de Sjögren y mieloma múltiple con niveles de autoanticuerpos normales y elevados.

Como ya se mencionó, en pacientes con EA producidas por linfocitos autorreactivos no es posible efectuar una medida objetiva del repertorio, sólo se valora clínicamente el daño orgánico producido y, de forma indirecta, las alteraciones en linfocitos (linfopenia, linfocitosis, disminución o aumento de linfocitos T) que podrían sugerir cambios en el repertorio involucrado.

Los linfocitos T circulantes autorreactivos exhiben como rasgo característico la oligoclonalidad. Se han detectado repertorios disminuidos de linfocitos T en algunas EA como esclerosis múltiple. En contraste con los repertorios autoinmunitarios patogénicos, los repertorios clonales en neoplasias son extensos, el tumor se encuentra sólo cuando los métodos diagnósticos lo hacen visible y lo mismo ocurre con el repertorio clonal en trasplantes. Desde el punto de vista clinicoinmunológico, estos repertorios extendidos requieren un tratamiento enérgico para controlarlos y evitar su crecimiento en caso de tumor y rechazo en caso de trasplante.

En la actualidad, los tratamientos para controlar la expansión clonal en diversas enfermedades dependen del tamaño y la expresión inmunitaria. El uso de anticuerpos monoclonales como rituximab, un anticuerpo antiCD20, fue reportado como benéfico en casos de expansión clonal en lupus eritematoso sistémico, pero, a pesar de abrogar los autoanticuerpos, no induce tolerancia.

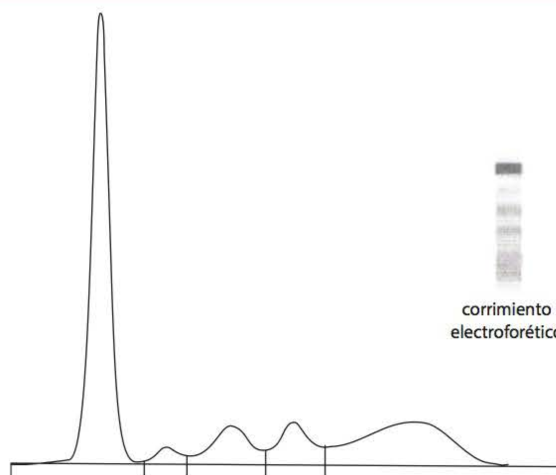


Electroforesis

Fracciones	%	mg/dL
Albúmina	64.2	4.4
Alfa 1	3.1	0.2
Alfa 2	8.4	0.6
Beta	8.6	0.6
Gamma	15.7	1.1

T. P.: 6.8 mg/dL

Figura 22-5. Repertorio clonal
Electroforesis de proteínas séricas normal.
Fuente: Cortesía Q. F. B. Silvia Cano Altamirano, Laboratorio de Inmunología. CMN 20 de Noviembre ISSSTE.



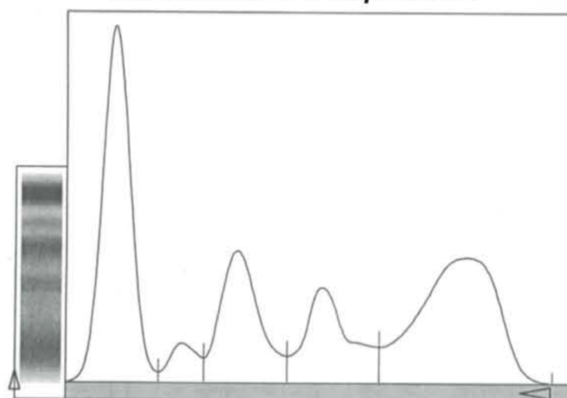
Electroforesis de proteínas séricas

Rel. A/G:1.21 P. T.: 7.8

Fracciones	%	Ref. %	g/dL	Ref. g/dL
Albúmina	54.	60.7-71.0	4.27	39.00-46.00
Alfa 1	2.7	1.4-2.9	0.21	0.90-1.90
Alfa 2	9.5	7.0-11.0	0.74	5.00-7.00
Beta	8.6	8.0-13.0	0.67	5.00-8.00
Gamma	24.5	9.0-16.0	1.91	6.00-10.00

Figura 22-6. Repertorio clonal
Electroforesis de proteínas séricas de paciente con lupus eritematoso controlado, IgG 1 810 mg/dL.
Fuente: Cortesía Q. F. B. Silvia Cano Altamirano, Laboratorio de Inmunología. CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

Electroforesis de seroproteínas



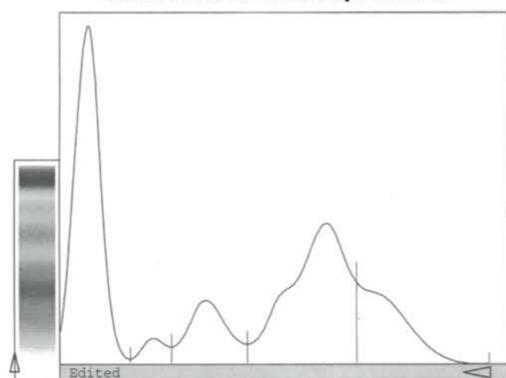
Fracciones		%	% Normal	(g/dL)
Albúmina	↓	32.6	53.0-65.0	2.44
Alfa 1		3.6	2.0-5.0	0.27
Alfa 2	↑	16.9	8.0-14.0	1.26
Beta		14.0	10.0-15.0	1.05
Gamma	↑	32.9	11.0-21.0	2.46
Tot. prot.	(g/dL)		(6.0-8.0	7.48

A/G Ratio 0.48 Fecha del test 09/08/2014

IgG 3420.0 mg/dL
IgA 187.0 mg/dL
IgM 443.0 mg/dL
Anticuerpos:
AAN patrón ribosomal ++++
Anti-DNAds 77.9
Anti-Sm 114.1 U
Anti-RNP 126.6 U

Figura 22-7. Repertorio clonal
Electroforesis de proteínas séricas de paciente con lupus eritematoso, síndrome nefrótico, linfopenia grave y trombocitosis.
Fuente: Cortesía Q. F. B. Silvia Cano Altamirano, Laboratorio de Inmunología. CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

Electroforesis de seroproteínas



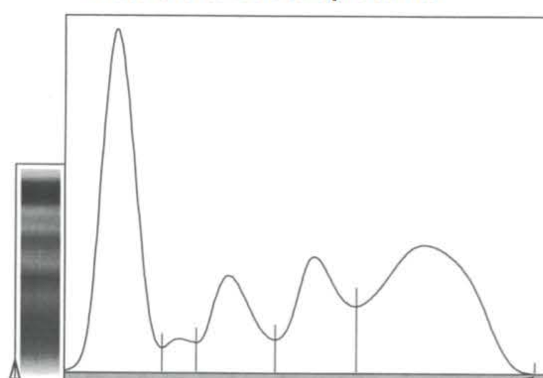
Fracciones		%	% Normal	(g/dL)
Albúmina	↓	37.5	53.0-65.0	2.58
Alfa 1		2.7	2.0-5.0	0.19
Alfa 2		10.8	8.0-14.0	0.74
Beta	↑	34.1	10.0-15.0	2.35
Gamma		14.9	11.0-21.0	1.03
Tot. prot.		(g/dL)	(6.0-8.0	6.89

A/G Ratio 0.60 Fecha del test 15/07/2014

IgG 1740.0mg/dL
IgA 382.0 mg/dL
IgM 1390 mg/dL
Anticuerpos:
AAN patrón moteado grueso +++
Anti-SSA 108 U
Anti-SSB 17.8 U

Figura 22-8. Repertorio clonal
Electroforesis de proteínas sérica de paciente con síndrome de Sjögren.
Fuente: Cortesía Q. F. B. Silvia Cano Altamirano, Laboratorio de Inmunología. CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

Electroforesis de seroproteínas



Fracciones		%	% Normal	(g/dL)
Albúmina	↓	34.0	53.0-65.0	2.77
Alfa 1		2.6	2.0-5.0	0.21
Alfa 2		12.3	8.0-14.0	1.00
Beta	↑	16.1	10.0-15.0	1.31
Gamma	↑	35.0	11.0-21.0	2.85
Tot. prot.		(g/dL)	(6.0-8.0	↑ 8.14

A/G Ratio 0.52 Fecha del test 20/05/2014

IgG 2170.0 mg/dL
IgA 587.0 mg/dL
IgM 935.0
Anticuerpos:
AAN patrón nuclear, mitocondrial +++
Anti-mitocondriales 134 U
Anti-músculo liso 52.9 U

Figura 22-9. Repertorio clonal
Electroforesis de proteínas séricas, paciente con síndrome de Sjögren y hepatitis autoinmune.
Fuente: Cortesía Q. F. B. Silvia Cano Altamirano, Laboratorio de Inmunología. CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

Electroforesis de proteínas séricas

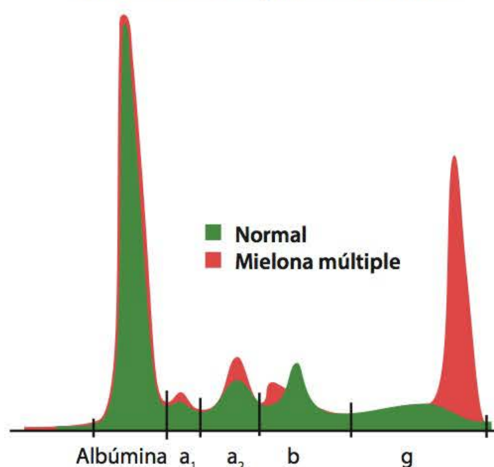


Figura 22-10. Repertorio clonal
Electroforesis de proteínas séricas de paciente con mieloma múltiple que exhibe picos en las fracciones α, β y/o γ.
Fuente: Sadovsky, Richard Multiple Myeloma: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 1999;59(7):1885. Reproducido con permiso.

MECANISMOS DE DAÑO INMUNOLÓGICO EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Los mecanismos de daño inmunológico en las EA son producto de las reacciones de hipersensibilidad tipos II, III y IV, descritas por Coombs y Gell. Hoy en día, las reacciones de hipersensibilidad asociadas con EA se clasifican en criterios basados en la clasificación original (véanse los capítulos 18, 19 y 20, Hipersensibilidad tipos I, II, III, IV), de acuerdo con los mecanismos inmunofisiopatológicos relacionados (véase la Tabla 22-1).

Tabla 22-1. Mecanismos de daño inmunológico en enfermedades autoinmunitarias

Hipersensibilidad	Elementos de la respuesta inmunológica que participan	Ejemplos de enfermedad
Tipo II a	Reacciones citotóxicas mediadas por IgG, IgM y complemento	Citopenias inmunológicas Síndrome de Goopasture
Tipo II b	Anticuerpos que estimulan o bloquean funciones celulares	Enfermedad de Graves Miastenia grave
Tipo III	Reacciones mediadas por complejos inmunes que fijan complemento	Enfermedad de suero Vasculitis (púrpura de Henoch)
Tipo IV a	Reacciones mediadas por linfocitos Th1 con activación de macrófagos	Diabetes tipo 1 Dermatitis de contacto con (IV c)
Tipo IV b	Reacciones mediadas por linfocitos Th2 con inflamación eosinofílica	Esofagitis eosinofílica Asma persistente
Tipo IV c	Reacciones mediadas por linfocitos T citotóxicas (incluyen perforina y granzima)	Epidermólisis necrótica tóxica
Tipo IV d	Inflamación neutrofílica mediada por linfocitos T	Enfermedad de Behçet Pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP)

Características clínicas de las enfermedades autoinmunitarias órgano específicas y sistémicas

Como ya se mencionó, las enfermedades autoinmunitarias son un grupo de enfermedades heterogéneas, genéticamente complejas, en donde el sistema inmunológico tiene como blanco una diversidad de autoantígenos ubicados en múltiples regiones anatómicas y que presentan mecanismos de ruptura de la tolerancia central y la tolerancia periférica. Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan clínicamente por la exportación de linfocitos autorreactivos que producirán AuAb órgano específicos, no regulados, con daño tisular según el mecanismo de hipersensibilidad que generen (fijación de complemento, formación de complejos inmunes, quimiotaxis de células inmunológicas).

Las EA pueden afectar cualquier órgano o tejido del organismo. Con fines de clasificación, las EA se dividen en órgano específicas y no órgano específicas o sistémicas.

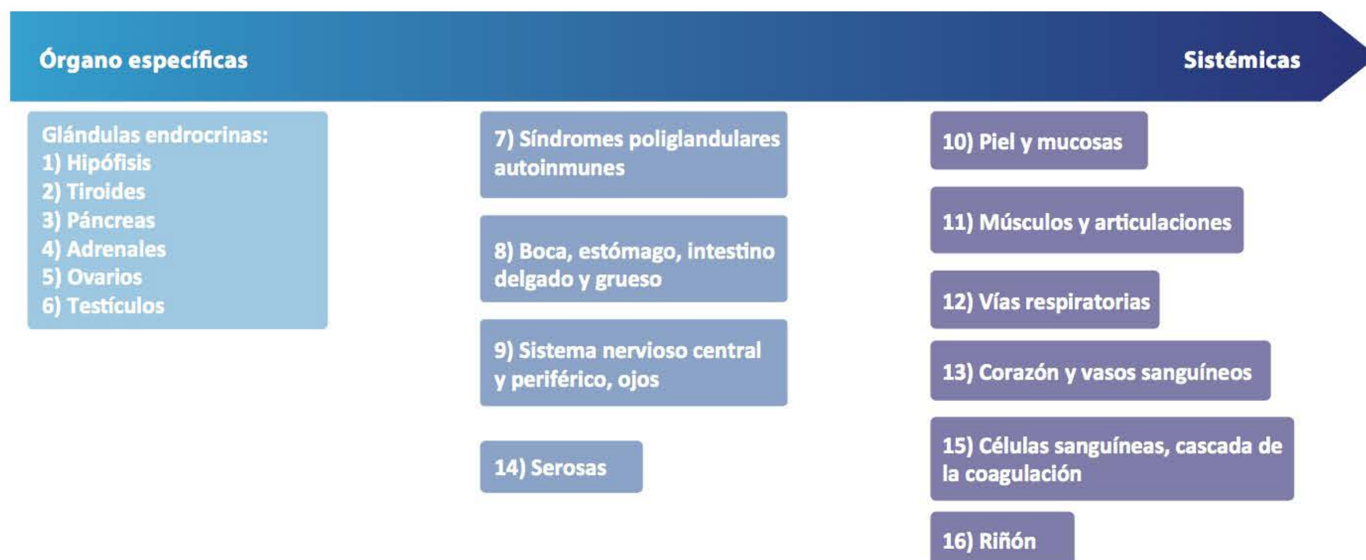
Las EA órgano específicas se caracterizan por la localización del daño autoinmunitario. En la práctica clínica una EA órgano específica suele presentar afectación simultánea de varios órganos. Un ejemplo son aquellas que afectan las glándulas de secreción interna (enfermedad de Graves, insulinitis, etc.). La explicación inmunológica de las enfermedades órgano específicas radica en la generación de AuAb dirigidos contra antígenos expresados en ciertos órganos o tejidos. Por el contrario, entre más generalizado sea el daño al órgano, la enfermedad puede clasificarse como sistémica. Desde el punto de vista inmunológico las enfermedades sistémicas se caracterizan por tener AuAb dirigidos contra componentes intracelulares (p. ej., Ag nucleares o Ag citoplasmáticos) como en LES y AR, o estar asociadas con vasculitis (como las enfermedades de Wegener y de Churg-Straus, que se mencionan más adelante).

Enfermedades autoinmunitarias y manifestaciones clínicas relevantes

A continuación se explicará brevemente el espectro clínico de algunas enfermedades autoinmunitarias, según el órgano o sistema dañado, de acuerdo con el orden expuesto en el Esquema 22-1.

Hipófisis

Hipofisitis autoinmune. Puede asociarse a panhipopituitarismo.



Esquema 22-1. Espectro clínico de las enfermedades autoinmunitarias

Tiroides

Enfermedad tiroidea autoinmune que comprende tiroiditis autoinmune, o de Hashimoto, y enfermedad de Graves. La descripción de ambas se encuentra en el Recuadro 22-1.

Glándulas adrenales

El daño autoinmunitario es detectable en 83% de pacientes con enfermedad de Addison o insuficiencia suprarrenal primaria. Al inicio de la enfermedad se pueden encontrar AuAb contra la corteza adrenal y/o esteroide 21-hidroxilasa en 100% de los pacientes.

Páncreas

Con insulitis por linfocitos T y destrucción de células β de los islotes, en diabetes tipo I o insulinodependiente y producción de AuAb contra insulina y glutamato descarboxilasa 65 (GAD 65).

Ovarios

Ooforitis autoimmunitaria, causa de insuficiencia ovárica en mujeres jóvenes. Los ovarios son macroscópicamente quísticos con infiltrados linfocitarios en las células esteroidogénicas de la teca. Se encuentran niveles bajos de estradiol y un incremento compensatorio de FSH. Por lo regular esta entidad se asocia con insuficiencia adrenal.

Testículos

Orquitis autoinmunitaria, con producción de anticuerpos antiesperma y esterilidad masculina. En porcentajes de 2 a 31% se asocia con enfermedades reumáticas.

Síndromes poliglandulares autoinmunes

Los síndromes poliglandulares autoinmunes (APS) se caracterizan por la producción de AuAb dirigidos fundamentalmente a las glándulas endocrinas y a otros componentes del organismo que se describen en distintas entidades, como se expone en seguida.

Los APS tipo I o APECED (del inglés *Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Distrophy*, o poliendocrinopatía-candidiosis-distrofia epidérmica autoinmunitaria) se expresan en una enfermedad autosómica recesiva con mutaciones en el gen *AIRE*, con defecto en la producción de linfocitos Treg FOXP3^{+}. Esta enfermedad prevalente en algunas poblaciones, sobre todo finlandesas (uno por cada 25 000), inicia durante la infancia y adolescencia con candidiasis mucocutánea crónica y más tarde se pueden presentar todas las endocrinopatías autoinmunitarias; predominan hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenal (Addison), insuficiencia ovárica prematura, diabetes tipo 1, falla hipofisiaria y enfermedad tiroidea autoinmune. Es un poco menos frecuente la insuficiencia testicular, y las alteraciones en piel, dientes y uñas.

Los APS tipo II fueron descritos originalmente como insuficiencia adrenal y tiroidea coexistentes. También pueden asociarse con diabetes tipo 1.

Los APS tipo III se caracterizan por enfermedad tiroidea autoinmunitaria, diabetes tipo I, vitíligo y, a veces, insuficiencia adrenal. Pueden presentarse en asociación con otras enfermedades autoinmunitarias; hay un caso reportado con sarcoidosis y enfermedad celiaca.

Los APS tipo I se caracterizan por mantener problemas adrenales y tiroideos, en ocasiones asociados con hipoparatiroidismo y diabetes tipo I. Pueden presentarse otros AuAb, como antitransglutaminasa y anticélulas parietales.

Aparato digestivo

Puede afectar la boca con úlceras orales en la enfermedad inflamatoria intestinal y en la enfermedad de Behçet. También es posible que haya afectación de la producción de saliva por inflamación e hipertrofia parotídea en el síndrome de Sjögren; en este síndrome la afectación puede incluir todas las secreciones exocrinas.

En el estómago se puede presentar gastritis atrófica autoinmunitaria y anemia perniciosa. En estas enfermedades hay presencia de AuAb anticélulas parietales y antifactor intrínseco; en ambos casos se asocian con aumento de infección por *Helicobacter pylori*.

Las enfermedades inflamatorias intestinales se presentan con cuadros disentéricos de repetición, en ocasiones hemorrágicos, vómito, constipación y pérdida de peso, y síntomas variables de acuerdo con el segmento intestinal afectado.

En la enfermedad celiaca, la sensibilidad al gluten origina AuAb contra sus proteínas y contra la transglutaminasa tisular. Se ha sugerido una participación de las alteraciones en la permeabilidad intestinal que favorece la presentación de enfermedad celiaca. En la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) existe inflamación persistente que lleva a complicaciones como

Recuadro 22-1. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria

La tiroiditis autoinmunitaria o tiroiditis de Hashimoto es la más común de las enfermedades autoinmunitarias (EA), con incidencia de uno por cada 10 000 y predominio en mujeres de edad mediana de 9:1. La prevalencia en Europa y Estados Unidos es de 1 a 2%. Su etiología es desconocida, se sabe que existe predisposición genética y se ha descrito la asociación con algunas infecciones virales, como las producidas por adenovirus en pacientes con enfermedad tiroidea.

Hay dos variantes genéticas descritas en el bocio. La variante atrófica, que se asocia con el haplotipo HLA-DR3, y la hipertrófica, que se asocia con el haplotipo HLA-DR5 (bocio asimétrico). Este padecimiento puede iniciar de diversas maneras, con hipertiroidismo, eutiroidismo o hipotiroidismo subclínico. Existen factores asociados, entre otros ingesta de yodo, deficiencia de selenio, tabaquismo, enfermedades infecciosas y algunas drogas. La tiroiditis de Hashimoto se asocia con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedad celiaca y es un componente del síndrome poliglandular autoinmunitario.

Los autoantígenos principales son tiroglobulina (Tg), una molécula de alto peso molecular (alrededor de 660 kDA) que constituye la forma de almacenaje de hormonas tiroideas dentro del folículo tiroideo. La tiroperoxidasa, TPO, es la enzima localizada en el borde apical de la célula tiroidea que es responsable de la yodinación de Tg y la producción de hormonas tiroideas. De menor impacto en la práctica clínica, el cotransportador de yodo-sodio y la pendrina.

La tiroiditis se inicia por infiltración linfocitaria masiva en la glándula en los centros germinales, quizá después de un proceso inflamatorio agudo (infección viral, radiación ionizante), con reconocimiento de los autoantígenos por los linfocitos T. Bajo estas condiciones, los tirocitos expresan moléculas MHC II y HLA-DR, y se producen autoanticuerpos (AuAb) específicos contra los componentes de la glándula. Los cambios en el microambiente tiroideo inducidos por citocinas pueden inducir apoptosis de tirocitos; también pueden presentarse defectos en los linfocitos Treg $CD4^{+}CD25^{+}$ y generación de complejos inmunes. Aunque al inicio del ataque inmunológico puede haber áreas de células foliculares intactas, es posible que después se presenten fibrosis y atrofia.

El diagnóstico clínico de tiroiditis autoinmunitaria depende de anormalidades físicas y bioquímicas, así como de la demostración serológica de los AuAb a dos antígenos tiroideos mayores, anti-Tg y anti-TPO, que incrementan el daño tisular hasta destruir la glándula. El hipotiroidismo primario es la manifestación más común de tiroiditis autoinmunitaria, pero la presencia de AuAb antitiroideos puede preceder varios años a su presentación. En hipotiroidismo está estrictamente indi-

(*continúa*)

Recuadro 22-1. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria (continuación)

cada la sustitución hormonal tiroidea. A pesar de que se ha documentado en forma extensa el daño tisular extratiroideo que condicionan los AuAb antitiroideos, no existen criterios para intentar controlar su producción y el daño tisular.

En una de las condiciones clínicas más frecuentes, la urticaria crónica asociada con autoinmunidad tiroidea, las guías establecidas soslayan la importancia de los AuAb antitiroideos y no les dan valor de recomendación en el seguimiento del tratamiento. La eficacia de éstos sólo se valora, clínicamente; desde el punto de vista clinicoinmunológico debe darse sustitución hormonal tiroidea en presencia de eutiroidismo, porque se induce el reposo funcional de una glándula inflamada, y con ello se evita una mayor liberación antigénica (Figura 22-1-1).

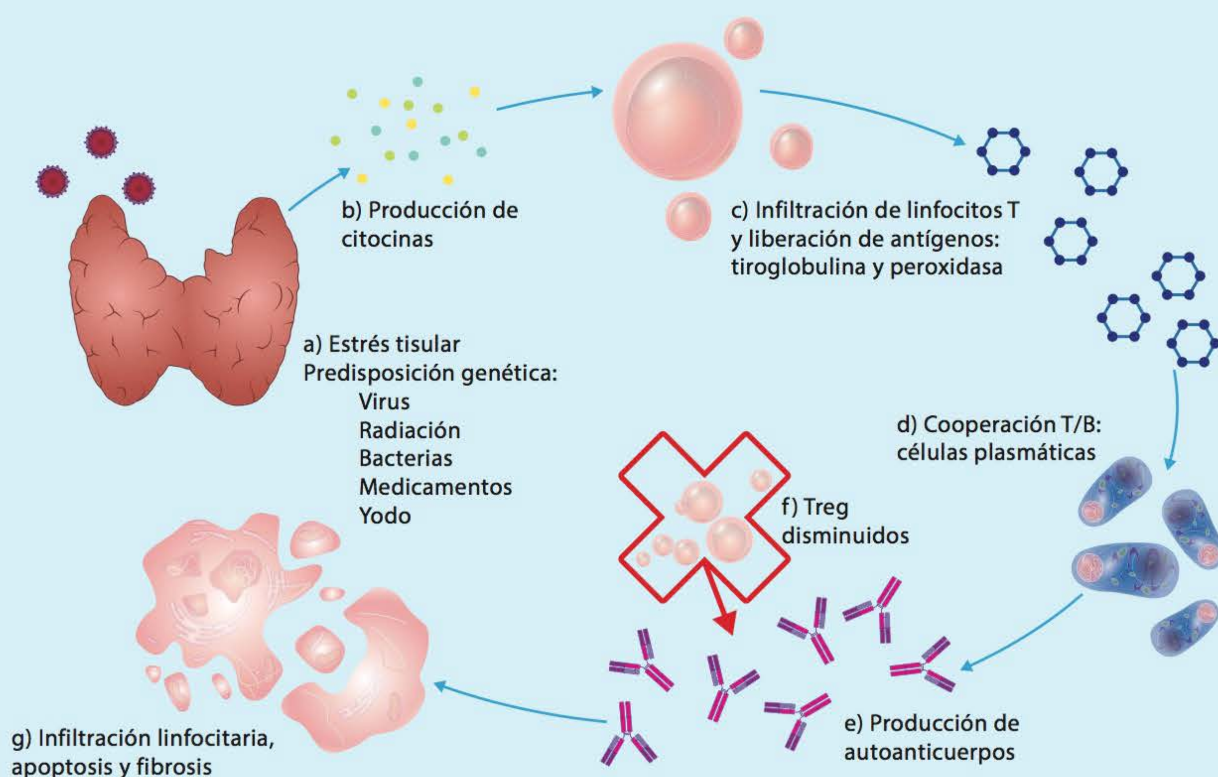


Figura 22-1-1. Fisiopatología inmunológica de la tiroiditis de Hashimoto
a) Daño inflamatorio en tiroides de etiología multifactorial, modificación y/o exposición antigénica; b) reacción inflamatoria con producción de citocinas; c) infiltración linfoplasmocitaria; d) cooperación T-B para formar células plasmáticas; e) autoanticuerpos contra los autoantígenos liberados (tiroglobulina, peroxidasa tiroidea); f) linfocitos T reguladores disminuidos o funcionalmente deficientes, con aumento sostenido de la producción de autoanticuerpos, que condicionan mayor infiltración linfocitaria, inflamación persistente de la glándula que lleva inicialmente a producir más autoantígenos hasta su destrucción y pérdida funcional.

Enfermedad de Graves o hipertiroidismo autoinmunitario

Es una función aumentada de la glándula tiroides por AuAb contra el receptor de tirotropina (TSHR). La función biológica del TSHR es regular la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas por las células foliculares. El TSHR comparte la estructura de la familia de receptores en serpentina (esto es, siete segmentos abarcando la membrana, tres asas extracelulares, tres asas intracelulares, un ectodominio aminoterminal y un carboxi terminal intracelular). La especificidad del receptor de unión a hormonas está determinada por el ectodominio (o subunidad α). Su señalización es a tra-

vés del acoplamiento con proteínas G, en la porción serpentina. En la glándula tiroides, la unión del TSH con su receptor activa sobre todo adenilato ciclasa, lo que resulta en un aumento en la concentración de AMPc, y se regula la transcripción de genes involucrados en la síntesis de la hormona tiroidea.

La causa más común de hipertiroidismo es la producción de AuAb contra el TSHR, que se unen al receptor e imitan la acción de TSH. Los anticuerpos que se producen se denominan TSAb (del inglés *Thyroid Stimulating Antibodies*) y activan directamente la tiroides. La TSH comparte antígenos con los músculos oculares, los fibroblastos y un grupo muscular en piernas, con proteínas de la membrana como G2s (55 kDa), flavoproteína o Fp (64-67 kDa), calsecuestrina (63 kDa) y colágena tipo XIII. Debido a esto, además de datos clínicos de hiperfunción tiroidea, en la enfermedad de Graves se presentan bocio difuso, exoftalmos y edema pretibial. En general, los TSAb causan hipertiroidismo e hipertrofia muscular sin infiltración linfocitaria. Las complicaciones más intensas de la enfermedad de Graves son el exoftalmos con neuropatía óptica y la tormenta tiroidea.

En el tratamiento de la enfermedad de Graves deben utilizarse medicamentos que bloquean la función tiroidea (tionamidas); sustitución temprana con hormona tiroidea con el fin de conseguir reposo glandular, evitar mayor exposición antigénica y datos de hipotiroidismo. Se debe incluir en el tratamiento inmunosupresión con dosis ajustada a cada paciente de acuerdo con las pruebas funcionales tiroideas, la determinación de anti-TSHR y la respuesta clínica. El yodo radiactivo sólo se debiera administrar si la actividad autoinmune está controlada o es negativa, porque causa mayor exposición antigénica y aumento en la producción de autoanticuerpos que pueden exacerbar gravemente el exoftalmos (Figura 22-1-2).

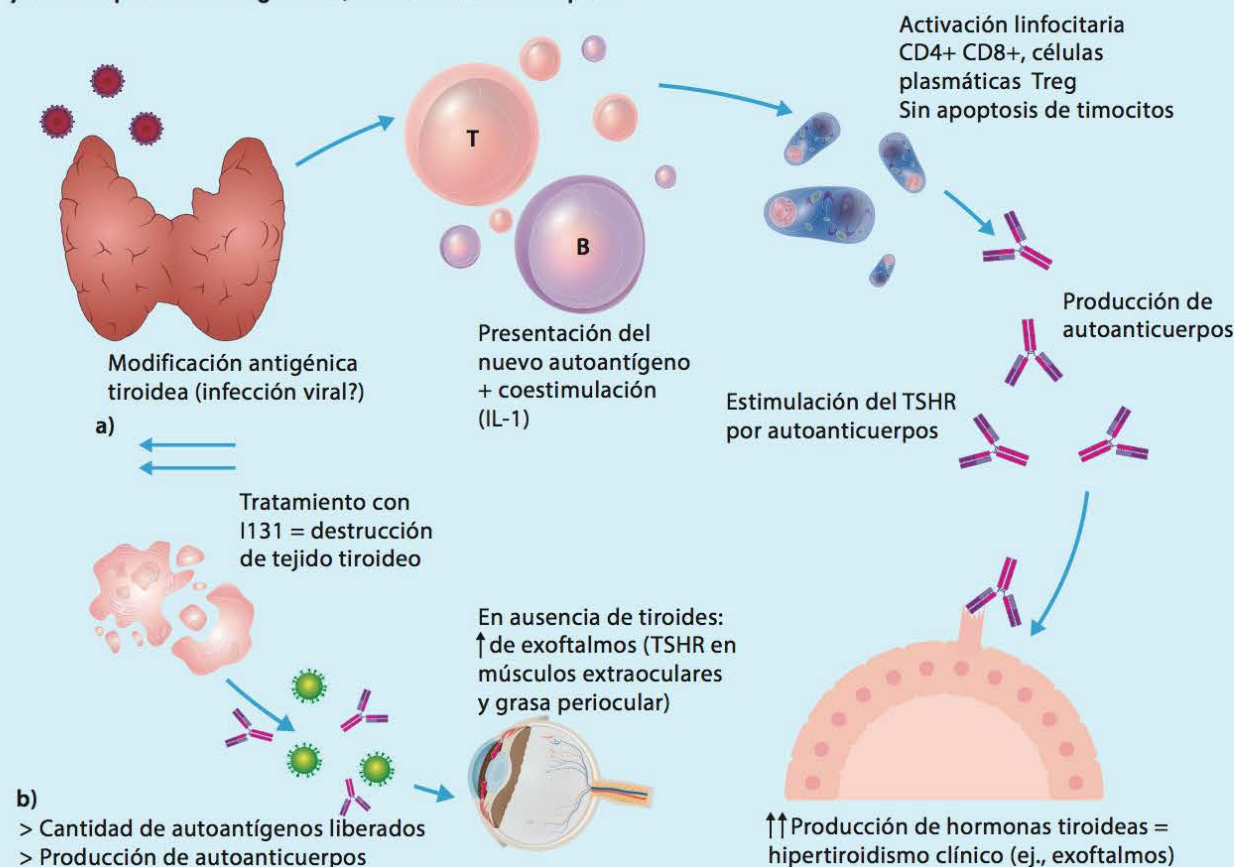


Figura 22-1-2. Fisiopatología autoinmune de la enfermedad de Graves
a) Modificación antigénica e inducción de autoanticuerpos que estimulan la producción de hormona tiroidea, lo que ocasiona hipertiroidismo; b) exacerbación de exoftalmos mediante la destrucción de tejido tiroideo y la presencia de receptores para TSH en los músculos extraoculares y la grasa parda.

estenosis y perforaciones del intestino, las cuales pueden requerir procedimientos quirúrgicos. Existen infiltrados linfocitarios en las paredes intestinales, pero se ha sugerido que estas enfermedades inflamatorias intestinales pudieran ser síndromes autoinflamatorios, debido a que no se han detectado AuAb específicos. Hay elevación continua de citocinas proinflamatorias y el microambiente inflamatorio está genéticamente regulado con repercusión fundamental en la inmunidad innata. En particular en la enfermedad de Crohn se han reportado mutaciones en CARD15.

También se presentan enfermedades con infiltración eosinofílica. El reclutamiento de eosinófilos es secundario a la persistencia de un microambiente inflamatorio no regulado (por lo regular alérgico, con elevación de IL4-IL5 e IL-13), que condiciona la quimiotaxis e infiltración celular. Además de inflamación con disfunción, estas enfermedades condicionan secuelas de estenosis y perforaciones, que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Entre éstas se encuentran la esofagitis, causa de reflujo gastroesofágico de muy difícil control; la gastroenteritis eosinofílica con diarrea, dolor abdominal, cuadros disentéricos y perforaciones, y la colitis eosinofílica con dolor abdominal, diarrea que puede ser sanguinolenta, malabsorción con pérdida de proteínas, deformidades y perforaciones del colon.

Sistema nervioso (central y periférico) y afectaciones oculares

Se ha descrito una gran diversidad de enfermedades que afectan el sistema nervioso; una de las más relevantes es la esclerosis múltiple (EM). La EM es una enfermedad recurrente-remitente, que en su fase inicial se comporta como una enfermedad autoinmunitaria desmielinizante y más tarde presenta degeneración axonal. El daño a la sustancia blanca expresa numerosos datos clínicos; por ejemplo, la neuropatía oftálmica desmielinizante (síndrome de Devic) es una variante localizada de la enfermedad.

En el caso del lupus neuropsiquiátrico hay diversas manifestaciones clínicas, como cefalea, psicosis, trombosis y, en casos graves, coma.

Las uveítis se presentan en un espectro clínico muy amplio. Existen uveítis anteriores, intermedias (inflamación del cuerpo ciliar o *pars planitis*), posteriores y panuveítis. En todos los casos ocasionan daño en la función visual y condicionan la pérdida de la misma. Asimismo, pueden asociarse con enfermedades reumáticas, entre éstas la enfermedad de Behçet. En el síndrome de Sjögren, la uveítis se asocia con xeroftalmia con queratoconjuntivitis sicca por daño inflamatorio en las glándulas lagrimales.

En la miastenia gravis se presenta debilidad muscular generalizada más evidente al movimiento repetido. Inmunológicamente existen AuAb antirreceptores de acetilcolina que bloquean la acción de este mediador en la unión neuromuscular. Una crisis miasténica puede llevar a insuficiencia respiratoria con necesidades de ventilación asistida por afectación de los músculos respiratorios.

Dentro de las neuropatías periféricas, la polirradiculoneuropatía periférica subaguda o síndrome de Guillain-Barré se presenta como parálisis flácida ascendente de evolución variable; puede haber producción de AuAb antigangliósidos GM1 por un estímulo infeccioso (por lo regular *Campylobacter jejuni*) y a veces por posvacunación. En la infección por citomegalovirus se pueden producir AuAb antigangliósidos GM2; esta reacción es inducida por mimetismo molecular y causa daño por inflamación en los nervios periféricos.

Piel y mucosas

El pénfigo produce ampollas fláccidas sobre la piel y las mucosas por AuAb antidesmogleínas (DMG o glicoproteínas de unión intracelular) y fijación del complemento. En el pénfigo vulgar hay AuAb anti-DMG 1 y 3, y puede haber compromiso en las mucosas. En el pénfigo foliáceo, el compromiso es en la piel, sin compromiso de mucosas, y se asocia con anti-DMG 1.

Músculos y articulaciones

El daño se genera por inflamación inicial, cicatrización posterior y pérdida de la movilidad. En este grupo se encuentran las miopatías inflamatorias, que incluyen: a) dermatopolimiositis, con afección de la piel; b) polimiositis; c) miositis esporádica con cuerpos de inclusión, y d) miositis necrotizante autoinmunitaria. Los autoantígenos son sintetasas aminoacil-tRNA, decilacetilasas del complejo de proteína Mi-2-helicasa/histona que se traducen en aumento de la expresión de Jo-1 y Mi-2, que son el Ag reconocido directamente por los AuAb.

En el caso de la artritis reumatoide hay daño articular en las extremidades por AuAb (factores reumatoides y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados) con degradación de cartílagos y erosión ósea, nódulos (subcutáneos, en escleróticas y pulmones), y en algunos casos puede asociarse con vasculitis. Estas manifestaciones clínicas condicionan la incapacidad gradual y muerte temprana.

Vías respiratorias

Presentan daño mediado tanto por AuAb como por células infiltrantes. Clínicamente hay disnea, tos, sibilancias, cianosis y desaturación de oxígeno. Puede presentarse vasculitis con afectación sinopulmonar y granulomas en la granulomatosis de Wegener. Es posible encontrar infiltración eosinofílica pulmonar en la enfermedad de Churg-Strauss, lo mismo que hemorragias alveolares en el síndrome de Goodpasture, por AuAb anticolágena tipo IV de la membrana basal pulmonar. En todas estas vasculitis puede haber anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) en sus diferentes patrones (citoplásmico y periférico). En el síndrome antifosfolípidos y el lupus eritematoso también puede haber hemorragia pulmonar por acumulación catastrófica de AuAb que fijan complemento.

Corazón y vasos sanguíneos

En la miocarditis autoinmunitaria se produce cardiomiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca. Por otra parte, las vasculitis se definen según el calibre del vaso que afectan.

a) Vasculitis de grandes vasos, como la arteritis de células gigantes (cefalea, hipersensibilidad en el cuero cabelludo o disminución del pulso temporal) y arteritis de Takayasu (afecta la aorta y sus ramificaciones, con pérdida de pulsos, presión arterial en las cuatro extremidades con claudicación intermitente, lipotimia, cefalea y compromiso de las arterias abdominales, incluidas las renales).
b) Vasculitis de medianos vasos. Incluye poliarteritis nodosa (hipertensión y formación de aneurismas, con daño renal) y enfermedad de Kawasaki (vasculitis sistémica aguda febril, con fiebre de al menos cinco días, cambios conjuntivales y de la mucosa oral. También linfadenopatía cervical, erupción cutánea y eritema/induración palmoplantar, con complicaciones cardiacas con lesiones de arterias coronarias, incluido infarto de miocardio, fístulas, dilataciones y aneurismas en las arterias coronarias).
c) Vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA. Incluye poliarteritis microscópica (glomerulonefritis y capilaritis pulmonar, hemorragias ungueales en astilla, nódulos tipo pioderma). También granulomatosis con poliangeítis (Wegener; granulomas pulmonares, renales y en vasos), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss, caracterizada por eosinofilia periférica y extravascular, datos de asma de difícil control, infiltrados pulmonares no fijos, vasculitis y polineuritis).

La vasculitis de pequeños vasos con formación de complejos inmunitarios incluye la vasculitis crioglobulinémica, que se asocia con la producción de anticuerpos IgG e IgM en el mayor número de casos por infección. Hay varios tipos de vasculitis crioglobulinémicas: el tipo I se asocia con la presencia de IgM monoclonal (a veces IgG, IgA) en enfermedades linfoproliferativas (discrasias de células plasmáticas, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Wäldestrom); el tipo II se presenta como resultado de la combinación de anticuerpos monoclonales (por lo regular de clase IgM, y policlonales, usualmente de clase IgG), asociada con infección por virus de hepatitis C (HCV), y el tipo III se asocia con Ab policlonales (infección HCV, VEB, EA, enfermedades linfoproliferativas, enfermedad hepática crónica, glomerulonefritis proliferativa). La mayoría de los pacientes presenta tipos mixtos II y III; las manifestaciones clínicas más relevantes son púrpura, artralgias, debilidad, polineuropatía, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjögren secundario, compromiso del sistema nervioso central, alteraciones gastrointestinales y renales. Pueden encontrarse anticuerpos anti-HCV con RNAm para HCV, hipocomplementemia, factor reumatoide elevado. Asimismo, se pueden encontrar los siguientes AuAb positivos: ANA, antimúsculo liso, anticuerpos antifosfolípido y ANCA.

La vasculitis por IgA, púrpura de Henoch, se caracteriza por púrpura palpable, artralgias, dolor abdominal, disfunción renal y dolor abdominal.

La vasculitis hipocomplementémica, vasculitis anti-C1q, presenta urticaria crónica grave persistente, con vasculitis y glóbulos purpúricos a la observación de piel; microscópicamente es leucocitoclástica.

La vasculitis de pequeños vasos por AuAb antimembrana basal y fijación de complemento, síndrome de Goodpasture, con afectación pulmonar y/o renal.

Serosas

Las enfermedades que afectan a las serosas pueden dañar la pleura, el pericardio y el peritoneo por AuAb y complejos inmunes, lo que condiciona la inflamación localizada (pleuritis, pericarditis, peritonitis) y derrames. El LES se asocia a menudo con serositis. Algunas endocrinopatías autoinmunitarias pueden cursar con serositis.

Células sanguíneas y factores de coagulación

Pueden existir AuAb contra todos los elementos formes de la sangre y causar su destrucción. La disminución de leucocitos (leucopenia) puede afectar los polimorfonucleares (neutropenia) y mononucleares (linfopenia), con aumento en el número de las infecciones. Los AuAb tipo IgG o IgM que se unen a eritrocitos causan su destrucción y anemias hemolíticas autoinmunitarias. La destrucción autoinmunitaria de las plaquetas condiciona trombocitopenias, con riesgo de hemorragias cerebrales o retinianas. Los anticuerpos antifosfolípidos o anticardiolipina se unen a blancos fosfolípidos unidos a proteínas procoagulantes y anticoagulantes (anticuerpos antiβ_2 glicloproteína 1, β_2-GP1, protrombina y proteína C), lo que inhibe su función en la cascada de coagulación al condicionar *livedo reticularis* y trombosis (con afectación neurológica, renal y cardiaca). Esto genera un síndrome semejante a esclerosis múltiple, corea, convulsiones, mielitis transversa, Guillain-Barré, demencia multiinfarto, isquemia cerebral transitoria, amaurosis fugaz y abortos recurrentes.

Riñón

Es afectado principalmente por diversas vasculitis. La enfermedad característica es el lupus eritematoso sistémico (véase esquema 22-1). El daño renal en poliarteritis nodosa no se asocia con glomerulonefritis, sino con necrosis fibrinoide de las arterias arqueadas y, en ocasiones, de las interlobulares, daño isquémico con atrofia tubular y fibrosis periglomerular.

La poliangeítis microscópica, la enfermedad de Takayasu, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Goodpasture y las vasculitis crioglobulinémicas pueden cursar con daño renal variable. Se caracterizan por lesiones detectables microscópicamente en orina, síndrome nefrótico o nefrítico, hipertensión arterial e insuficiencia renal.

Terapéuticas empleadas en las enfermedades autoinmunitarias

El objetivo fundamental del tratamiento en las EA debe dirigirse a restablecer la tolerancia inmunológica a los autoantígenos para limitar el daño inflamatorio, lo cual se ha logrado inducir en animales de laboratorio. Desafortunadamente, los blancos terapéuticos diseñados en la actualidad sólo toman en cuenta el repertorio autorreactivo y no existe un estudio clínico que considere la combinación de la inmunosupresión dirigida a autorreactividad con la estimulación de células reguladoras.

Muchos de los inmunosupresores utilizados en el tratamiento de la enfermedad autoinmunitaria inhiben todo el repertorio T (inhibidores de calcineurina, blanco en mTOR, anticuerpos monoclonales). Al carecer de especificidad contra el repertorio autorreactivo, esta inhibición afecta también el segmento T regulador y, por lo tanto, la expresión clínica de las EA; cada vez se requieren dosis mayores o tiempos más prolongados de administración de medicamentos, lo que repercute en el incremento de los efectos secundarios y adversos.

Antes de iniciar el tratamiento se debe poner en contexto el estado del paciente y considerar las siguientes variables, que son fundamentales para el éxito:

a) Control metabólico de diabetes, dislipidemia, obesidad y sobrepeso.
b) Sustitución y control hormonal tiroideo y ginecológico si se requiere, hiperprolactinemia.
c) Aporte nutricional adecuado.
d) Un programa de actividad física apropiado.
e) No se debe iniciar un tratamiento sin una evaluación clínica e inmunológica integral.
f) Si existe un marcador de la actividad inflamatoria autoinmunitaria, debe tomarse como parámetro de inicio para el control junto con el cuadro clínico.

En la mayoría de los casos no es posible tratar las EA con monoterapia; dada su etiología multifactorial, todos los tratamientos existentes hasta el momento se han dirigido al control de la producción de AuAb, linfocitos autorreactivos y la reacción inflamatoria que estas enfermedades producen. Se puede disminuir la reacción inflamatoria de manera temporal pero, a largo plazo, hay un deterioro en la respuesta inmunológica, pues con el tratamiento sólo se bloquea uno de sus componentes. Si coexiste la situación de inmunodeficiencia, este bloqueo la exacerba sin conducir a la regulación y la inducción de tolerancia.

Dentro del tratamiento, también se debe considerar la variable costo/efectividad. En este sentido, y de acuerdo con la experiencia clínica de los autores, los glucocorticoides son la piedra angular del tratamiento de EA porque:

a) El repertorio autorreactivo, como se ha fundamentado, no es ni tan extenso ni tan amplio como en otras circunstancias inmunológicas.
b) Hoy en día se ha reconocido la participación de los glucocorticoides como modificadores de

la EA, con diversas funciones de inmunorregulación y también de inmunosupresión (dosis-dependientes).

c) Los glucocorticoides afectan poco el repertorio de los linfocitos T, sólo en dosis que superan 1 mg/kg/día durante más de 10 días, con lo que se puede producir linfopenia, una respuesta inflamatoria no catastrófica en EA que se controla con la mitad de esa dosis en tiempo corto. Al no bloquear los linfocitos T hay posibilidades de inducir la regulación. En caso de inflamación grave (nefropatía, vasculitis) se sugieren pulsos de glucocorticoides o la administración de ciclofosfamida vía intravenosa.

d) Con el tiempo, la dosis de glucocorticoides se reduce y se puede dar por tiempo prolongado si se administra en días alternos. Así se favorece un ciclo circadiano y se ofrece la posibilidad de una funcionalidad normal en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con reducción de los efectos adversos observados habitualmente.

e) La dosis que recibe cada paciente es individual y se ajusta de acuerdo con la evolución.

Recuadro 22-2. Lupus eritematoso sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune e inflamatoria compleja, caracterizada por la aparición de autoanticuerpos contra antígenos nucleares (ribo y desoxirribonucleoproteínas), histonas y, con frecuencia, proteínas de neutrófilos. Se considera el ejemplo clásico de enfermedad autoinmunitaria sistémica; puede presentar complicaciones sistémicas multiorgánicas, con periodos marcados de remisión y exacerbación. La causa que desencadena la activación autoinmunitaria anormal es desconocida y debe considerarse multifactorial.

En el individuo susceptible quizá existe más de una alteración en la homeostasis de los linfocitos y en los mecanismos de tolerancia periférica inducida, debido a un proceso apoptótico incrementado, con defectos en la remoción de autoantígenos generados. Otras anormalidades descritas que contribuyen a la patogénesis de LES incluyen la alteración en la depuración de complejos inmunitarios en los órganos blanco, aumento de la producción de IFN-γ, activación de DC plasmacitoides, activación de vías inflamatorias dirigidas por proteínas del complemento y compromiso del receptor Fc-γ (Fc-γR). Los entrecruzamientos vía Fc-γR estimulan la liberación de citocinas proinflamatorias, enzimas proteolíticas y especies reactivas intermedias de oxígeno de macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. En el caso de los neutrófilos, existe exposición prolongada de las NET, a la que se ha atribuido un importante papel en la generación de autoanticuerpos.

Clínicamente, el daño orgánico múltiple se expresa en piel, músculos, serosas, vasos sanguíneos y, en especial, a nivel renal (hay nefropatía en 70% de los casos). El diagnóstico de LES requiere cuatro de los 11 criterios diagnósticos revisados en 2012 (Tabla 22-2-1).

Tabla 22-2-1. Criterios de diagnóstico de lupus eritematoso sistémico*

Criterio	Descripción
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias malares, tendiente a respetar nasolabiales.
Erupción cutánea	Erupción en la piel como resultado de una reacción inusual a la luz del Sol, por historia y observación médica.
Erupción discoide	Parches eritematosos elevados, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede ocurrir cicatrización atrófica en lesiones antiguas.
Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora, observada por el médico.
Artritis no erosiva	Afectación de dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, hinchazón o derrame.
Serositis	1. Pleuritis: historias convincentes de dolor pleural o frote pleural audible por el médico o evidencia de derrame pleural, o 2. Pericarditis: documentada por electrocardiograma, frote o evidencia de derrame pericárdico.
Alteración renal	1. Proteinuria persistente > 0.5 g/día o > 3 + si no se realiza cuantificación, o 2. Cilindros celulares de eritrocitos, de hemoglobina, granulares o mezclados.

* Criterios de 1997, revisados en 2012.

(*continúa*)

Recuadro 22-2. Lupus eritematoso sistémico (LES) (continuación)

Tabla 22-2-1. Criterios de diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (*continuación*)

Criterio	Descripción
Alteración neurológica	1. Convulsiones en ausencia de drogas ofensoras o alteraciones metabólicas conocidas; por ejemplo uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico, o 2. Psicosis en ausencia de drogas ofensoras o alteraciones metabólicas conocidas; por ejemplo uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico.
Desorden hermatológico	1. Anemia hemolítica con reticulocitosis o 2. Leucopenia: $< 4\,000/mm^3$ o ≥ 2 ocasiones, o 3. Linfopenia: $> 1\,500/mm^3$ o ≥ 2 ocasiones 4. Trombocitopenia: $<100\,000/mm^3$ en ausencia de drogas ofensoras
Desorden inmunológico	1. Anticuerpos antiDNA; hacia DNA nativo en títulos anormales, o 2. Anticuerpos anti-Sm, contra antígenos nucleares Sm, o 3. Hallazgos positivos de anticuerpos antifosfolípidos en: a) Un nivel sérico anormal de anticuerpos IgG o IgM. b) Un resultado positivo para la prueba de anticoagulante lúpico utilizando un método estándar. c) Un resultado falso-positivo al menos durante seir meses confirmado por inmovilización de treponema o prueba fluorescente de anticuerpos de treponema por absorción.
Anticuerpos antinucleares	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o equivalente en cualquier punto y ausencia de drogas.

Inmunomodulación

En la actualidad la inmunoglobulina endovenosa (IGIV) es uno de los pocos inmunomoduladores reconocidos para uso clínico en EA. Las acciones inmunomoduladoras propuestas para la IGIV en las EA son las siguientes:

a) Bloqueo de receptores en macrófagos.
b) Inducción del inhibidor del receptor Fc-γIIb.
c) Neutralización de AuAb patológicos por Ab que ocurren naturalmente de tipo antiidiotipo.
d) Activación de las células NK por la vía del receptor FC-γIII, el cual media la muerte de las células dendríticas que portan inmunocomplejos por la vía de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
e) Expansión de linfocitos Treg.

En la actualidad hay muchas expectativas sobre la aparición de biofármacos postulados como inmunomoduladores (pero cuya acción farmacológica en sentido estricto es suprimir elementos específicos de la respuesta inmunológica, entre otros anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión) y su administración tiene auge. Sin embargo, a pesar de la mejoría que se consigue en algunos casos, se presentan numerosos efectos adversos relacionados con el elemento de la respuesta inmunológica que se suprime, en particular en infecciones como tuberculosis y neoplasias.

Por otra parte, se sabe que los pacientes con EA tratados con este tipo de biofármacos presentan altos índices de recaída en cuanto se suspende el tratamiento; esto se relaciona directamente con la falta de inducción de la tolerancia.

Son las primeras décadas de experiencia con estos medicamentos y aún queda por documentar su uso mediante la revisión de reportes de farmacovigilancia. La complejidad inmunológica que origina las EA hace necesario fundamentar la utilidad de la administración de biofármacos con base en estrictos análisis de sus resultados, ya que pareciera que se están tratando enfermedades multifactoriales de forma simple como si fuesen producidas por causa-efecto.

Además, y debido a que el campo de estudio de las EA es muy extenso, resulta indispensable realizar investigaciones con un enfoque traslacional (aplicado), pues a pesar de que hoy en día se han delineado varios de los mecanismos y las alteraciones que generan las enfermedades autoimunes, no hay protocolos de diagnóstico y tratamiento que las consideren de forma integral.

Resumen

La respuesta autoinmunitaria forma parte de la respuesta inmunológica normal y se presenta cuando se requiere proliferación homeostática linfocitaria. La presentación de una enfermedad autoinmunitaria requiere, además de autoanticuerpos y/o células autorreactivas, la presencia de alteración en los circuitos reguladores. Las enfermedades autoinmunitarias (EA) se caracterizan por la destrucción de tejidos del huésped y la pérdida de la función de una respuesta inmunológica que está dirigida contra órganos específicos. En esta disfunción de la respuesta inmunológica participan elementos humorales y celulares del sistema inmunológico, citocinas y otros factores internos y externos. La participación genética y epigenética son relevantes en las EA.

El gen *AIRE* regula la transcripción de los genes neuroendocrinos en las células epiteliales tímicas. Tanto en humanos como en ratones las mutaciones en el gen *AIRE* inducen la aparición de EA multiorgánicas. Los individuos con deficiencia o alteraciones del gen *AIRE* reflejan una falta de inducción de la tolerancia al repertorio de antígenos de tejidos periféricos expresados en el timo de los individuos normales. En los seres humanos, los genes del MHC o HLA son los principales contribuyentes a la susceptibilidad genética a EA. La tolerancia central tímica selecciona de forma positiva los timocitos que al madurar se convertirán en linfocitos circulantes: con la apoptosis de los timocitos que no interaccionaron con las moléculas del MHC. La selección negativa se realiza con la apoptosis de los timocitos que reaccionaron con alta afinidad a los péptidos propios en el contexto de las moléculas del MHC, y elige a los que presentaron una afinidad baja-mediana por los antígenos propios. La respuesta inmunológica durante el desarrollo y la activación es dependiente de la apoptosis en cada punto. La consecuencia es la eliminación clonal. La presentación de autoantígenos en el timo genera linfocitos Treg que pueden inhibir en la periferia a los linfocitos T autorreactivos que se escaparon de la selección negativa en el timo.

En situaciones como enfermedad y estrés, los linfocitos efectores y de memoria participan en la eliminación antigénica y el sistema inmunológico sufre de linfopenia. La linfopenia se puede asociar con el reclutamiento del repertorio autoinmunitario. La pérdida de la tolerancia se presenta cuando una respuesta autoinmunitaria escapa a la regulación, debido a una proliferación exagerada en respuesta a la estimulación por un autoantígeno persistente y a la pérdida de la homeostasis. Esta producción descontrolada de células o anticuerpos autorreactivos se dirige contra diversas células, tejidos u órganos blanco; si persiste sin ser regulada durante un tiempo no determinado se produce una EA.

Los modelos animales han logrado mostrar la evolución ontogénica y filogénica de la respuesta inmunológica. Esta investigación permite conocer las características de las EA, su fisiopatología y los blancos inmunológicos que pueden tener propósitos diagnósticos y terapéuticos. La terapia actual por considerar debe estar encaminada a la regulación inmunológica-inmunomodulación, más que a la inmunosupresión, teniendo en consideración el repertorio clonal que caracteriza este tipo de respuestas.

Lecturas sugeridas

Chan J (ed). Autoimmune Diseases. Contributing factors, specific cases of autoimmune diseases, and stem cell and other therapies. InTech; Rijeka 2012.

Choi J, Kim ST, Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update. *Current Opinion in Immunology*. 2012;24:651-7.

Leone VA, Cham CM, Chang EB. Diet, gut microbes, and genetics in immune function: can we leverage our current knowledge to achieve better outcomes *in inflammatory bowel diseases? Current Opinion in Immunology*. 2014;31:16-23.

Mackay IR, Rose NR (eds). *The autoimmune diseases*. 5a. ed. St. Louis, MO. Elsevier; 2013.

Steed AL, Stappenbec TS. Role of viruses and bacteria-virus interactions in autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*; 2014;31:102-7.